

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Detyba 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg delamanid.

Hjelpestoff med kjent effekt: hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Rund, gul, filmdrasjert tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Detyba er indisert til bruk som en del av et passende kombinasjonsregime for pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne pasienter når et effektivt behandlingsregime ellers ikke kan settes sammen på grunn av resistens eller toleranse (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med delamanid bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid må alltid administreres som en del av et egnet kombinasjonsregime for behandling av multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med et egnet kombinasjonsregime bør fortsette etter gjennomføring av en 24-ukers behandlingsperiode med delamanid, i henhold til WHO's retningslinjer.

Det anbefales at delamanid administreres gjennom direkte observert terapi (DOT).

Dosering

Den anbefalte daglige dosen for voksne er 100 mg to ganger daglig, tatt sammen med mat, i 24 uker.

Eldre pasienter (>65 år)

Det finnes ingen tilgjengelige data for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data om bruk av delamanid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruken anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Delamanid anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten til delamanid hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt klarlagt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Delamanid bør tas sammen med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Serumalbumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.4 angående bruk hos pasienter med serumalbumin \geq 2,8 g/dl)
- Bruk av legemidler som er sterke fremmere av CYP3A4 (f.eks. karbamazepin).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ingen data om behandling med delamanid i mer enn 24 sammenhengende uker.

Det finnes ingen kliniske data om bruk av delamanid til å behandle

- lungetuberkulose utenfor lungene (f.eks. sentralnervesystemet, bein)
- infeksjoner som skyldes andre mykobakteriearter enn de i *M. tuberculosis*-komplekset
- latent infeksjon med *M. tuberculosis*

Det finnes ingen kliniske data om bruk av delamanid som en del av kombinasjonsregimer brukt til å behandle legemiddel-følsom *M. tuberculosis*.

Delamanid må bare brukes i passende kombinasjonsregime for MDR-TB-behandling slik anbefalt av WHO for å hindre utvikling av resistens mot delamanid.

Resistens mot delamanid har oppstått under behandlingen. Risikoen for utvikling av resistens overfor delamanid synes å øke når det brukes sammen med noen midler som forventes å være aktive og / eller når disse andre midlene ikke var blant de som anses å være mest effektive mot *M. tuberculosis*. Begrensede kliniske data antyder også at tilskudd av delamanid til regimer for behandling av MDR-TB som var resistent mot rifampicin og isoniazid, men ellers er mottagelig, ga høyest effekt, mens bruk av delamanid som en del av best tilgjengelig regime som kunne settes opp for behandling av XDR-TB, ble forbundet med lavest effekt.

QT-forelengelse

QT-forlengelse er observert hos pasienter som ble behandlet med delamanid. Denne forlengelsen øker sakte over tid i de første 6-10 behandlingsukene og blir deretter stabil. QTc-forlengelsen er veldig nært korrelert med DM-6705, den viktigste delamanid-metabolitten. Plasmaalbumin og CYP3A4 regulerer henholdsvis dannelse og metabolisme av DM-6705 (se Spesielle hensyn, nedenfor).

Omfanget av forlenget QT-intervall effekt

I en placebokontrollert studie med MDR-TB pasienter som fikk 100 mg delamanid to ganger daglig, var gjennomsnittlig placebokorrigert økning i QTcF fra baseline 7,6 ms ved 1. måned og 12,1 ms ved 2. måned.

3 % av pasientene opplevde en økning på 60 ms eller mer på et eller annet tidspunkt under utprøvingen, og 1 pasient viste en QTcF-intervall > 500 ms (se pkt. 4.8). Det oppstod ikke noen tilfeller av torsades de pointes eller tidspunktrelaterte hendelser som kunne tyde på pro-arytmier.

Generelle anbefalinger

Det anbefales at EKG bør innhentes før behandlingen innledes og månedlig under fullt behandlingsforløp med delamanid. Hvis en QTcF > 500 ms er observert enten før første dose med delamanid eller under behandling med delamanid, skal behandling med delamanid enten ikke innledes eller behandlingen bør seponeres. Hvis QTc-intervallet varer lenger enn 450/470 ms for mannlige/kvinnelige pasienter under delamanidbehandlingen, bør disse pasientene få EKG-overvåking hyppigere.

Det anbefales også at serumelektrolytter, f.eks. kalium, innhentes ved baseline og korrigeres dersom unormale.

Spesielle hensyn

Kardiale risikofaktorer

Behandling med delamanid bør ikke initieres hos pasienter med følgende risikofaktorer med mindre mulig nytte av delamanid antas å oppveie den potensielle risikoen. Slike pasienter bør få svært hyppig monitorering av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

- Kjent medfødt forlengelse av QTc-intervallet eller enhver klinisk lidelse som kan forlenge QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Tidligere symptomatisk hjertearytmi eller klinisk relevant bradykardi.
- Enhver hjertelidelse som predisponerer for arytmi, som kraftig hypertensjon, venstre ventrikelhypertrofi (inkludert hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjertesvikt etterfulgt av redusert ejejsjonsfraksjon for venstre ventrikel.
- Elektrolyttforstyrrelser, særlig hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi..
- Bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Dette omfatter (men er ikke begrenset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
 - Nevroleptika (f.eks. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle midler, inkludert:
 - makrolider (f.eks. erytromycin, klaritromycin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (se pkt. 4.4 angående bruk sammen med andre fluorkinoloner)
 - triazol fungicider
 - pentamidin
 - saquinavir
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levometadyl, metadon, vinca-alkaloider, arsenikktrioksid.

Hypoalbuminaemia

I en klinisk studie var nærvær av hypoalbuminemi assosiert med økt risiko for forlengelse av QT-intervallet hos pasienter som ble behandlet med delamanid. Delamanid er kontraindisert hos pasienter med albumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.3). Pasienter som begynner delamanid med serumalbumin < 3,4 g/dl eller oppleve et fall i serumalbumin til dette området i løpet av behandlingen, bør få svært hyppig EKG-overvåking gjennom hele perioden de behandles med delamanid.

Samtidig administrering av potente CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av delamanid med en potent CYP3A4-hemmer (lopinavir / ritonavir) var assosiert med en 30 % høyere eksponering for metabolitten DM-6705, som har vært assosiert med QTc-forlengelse. Hvis derfor samtidig administrering av delamanid med en potent CYP3A4-hemmer anses å være nødvendig, anbefales svært hyppig overvåking av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administrering av delamanid med kinoloner

Alle QTc-forlengelse av over 60 ms ble assosiert med samtidig fluorokinolonbruk. Dersom samtidig administrering vurderes for å konstruere et adekvat behandlingsopplegg for MDR-TB, anbefales derfor svært hyppig overvåking av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

Nedsatt leverfunksjon

Deltyba anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

HIV-smittede pasienter

Det finnes ikke klinisk erfaring med bruk av delamanid hos pasienter som samtidig behandles mot HIV (se pkt. 4.5).

Begrensninger i data om effekten av delamanid

Gjeldende evidens er utledet fra én randomisert, kontrollert studie over 2 måneder og en åpen forlengelsesstudie over 6 måneder i tillegg til langsiktig resultat registrert etter avsluttet MDR-TB-behandling (se pkt. 5.1).

Biotransformasjon og eliminasjon

Den komplette metabolske profil av delamanid hos mennesker har ennå ikke fullstendig klarlagt (se pkt. 4.5 og 5.2). Derfor er det mulig at potensialet for legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning kan oppstå med delamanid og mulige konsekvenser, herunder total effekt på QTc-intervallet, kan ikke forutsies med sikkerhet.

Hjelpestoffer

Deltyba filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktosemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Komplett metabolsk profil og modus for eliminasjonen av delamanid har ennå ikke fullstendig klarlagt (se pkt. 4.4 og 5.2)

Effekt av andre legemidler på Deltyba

Cytokrom P450 3A4-induktorer

Klinisk legemiddelinteraksjonsstudier med friske forsøkspersoner indikerte en reduserer eksponering for delamanid med opptil 45 % etter 15 dager med samtidig administrering av sterk inducer av P450 (CYP) 3A4 (Rifampicin 300 mg daglig) sammen med delamanid (200 mg daglig). Ingen klinisk relevant reduksjon i delamanid-eksponering ble observert med den svake induktoren efavirenz når den administreres i en dose på 600 mg daglig i 10 dager i kombinasjon med delamanid 100 mg to ganger daglig.

Legemidler mot HIV

I kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (100 mg to ganger daglig) og sammen med tenofovir (300 mg daglig) eller lopinavir / ritonavir (400/100 mg daglig) i 14 dager og sammen med efavirenz i 10 dager (600 mg daglig). Delamanid-eksponeringen forble uendret (<25 % forskjell) sammen med anti-HIV-legemidlene tenofovir og efavirenz, men økte noe i kombinasjon med anti-HIV-legemidlene som inneholder lopinavir/ritonavir.

Effekt av Deltyba på andre legemidler

In vitro-studier viste at delamanid ikke hemmer CYP450-isoenzymer.

In vitro-studier viste at delamanid og metabolittene ikke hadde noen effekt på transportørene MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP ved konsentrasjoner på ca. 5 til 20 ganger større enn C_{max} ved steady state. Ettersom tarmkonsentrasjonen potensielt kan være mye større enn disse multiplene av C_{max} , finnes det potensiale for at delamanid har effekt på disse transportørene.

Legemidler mot tuberkulose

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (200 mg daglig) og sammen med rifampicin / isoniazid / pyrazinamid (300/720/1800 mg daglig) eller etambutol (1100 mg daglig) i 15 dager. Eksponering av samtidig behandling med anti-TB medisiner (rifampicin [R] / isoniazid [H] / pyrazinamid [Z]) ble ikke påvirket. Samtidig administrering med delamanid ga en signifikant økning av steady state plasmakonsentrasjoner av etambutol, med ca. 25 %. Den kliniske relevansen ukjent.

Legemidler mot HIV

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (100 mg to ganger daglig) og tenofovir (300 mg), lopinavir / ritonavir (400/100 mg) i 14 dager og sammen med efavirenz i 10 dager (600 mg daglig). Delamanid gitt i kombinasjon med anti-HIV-legemidler som tenofovir, lopinavir/ritonavir og efavirenz, påvirket ikke eksponeringen for disse legemidlene.

Legemidler med potensial til å forlenge QTc

Forsiktighet må utvises ved bruk delamanid hos pasienter som allerede får legemidler forbundet med QT-forlengelse (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av moksifloksacin og delamanid hos pasienter med MDR-TB er ikke undersøkt. Moksifloksacin anbefales ikke hos pasienter som behandles med delamanid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger svært begrensede data på bruk av delamanid hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Deltaba anbefales ikke hos gravide kvinner eller hos kvinner i fertil alder med mindre de bruker en pålitelig form for prevensjon.

Amming

Det er ukjent om dette legemiddelproduktet eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskilling av delamanid og/eller dets metabolitter i melken. Fordi en potensiell risiko for ammende spedbarn ikke kan utelukkes, anbefales det at kvinner ikke ammer under behandling med Deltaba (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Deltaba hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen kliniske data på effekten av delamanid på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pasientene bør imidlertid rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever noen som helst bivirkning med en potensiell innvirkning på evnen til å utføre disse aktivitetene (for eksempel er hodepine og tremor svært vanlig).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Frekvensen av bivirkningene som er beskrevet nedenfor er basert på data fra en dobbeltblind kontrollert klinisk studie med 481 pasienter med MDR-TB, der 321 pasienter fikk delamanid i kombinasjon med en optimalisert bakgrunnsregime (OBR). På grunn av den begrensede størrelsen på dette datasettet, er det for tiden ikke mulig å tydelig skille mellom OBR-terapi og delamanid som årsak til bivirkningene nevnt nedenfor.

Forlengelse i QTc-intervall målt med EKG er identifisert som det største sikkerhetshensynet ved behandling med delamanid (se og pkt. 4.4). En viktig faktor som bidrar til forlengelse av QTc-intervall, er hypoalbuminemi (særlig under 2,8 g/dl). Andre viktige bivirkninger er angst, parestesi og tremor.

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasienter som blir behandlet med delamanid (dvs. insidens > 10 %) er kvalme (38,3 %), oppkast (33 %), og svimmelhet (30,2 %).

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene i tabellen nedenfor ble rapportert hos minst én av de 321 pasientene som fikk delamanid i den dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studien ovenfor. Bivirkningene er oppført etter MedDras organklasser og med foretrukket term. Innenfor hver organklasse er bivirkningene oppført i frekvenskategoriene svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell: Bivirkninger på delamanid

Organklasse	Frekvens mindre vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens svært vanlig
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpes zoster Orofaryngeal candidiasis Tinea versicolor*		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni Trombocytopeni	Anemi* Eosinofili*	Retikulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Dehydrering Hypokalsemi Hyperkolesterolemi	Hypertriglyseridemi	Hypokalemi Nedsatt appetitt Hyperurikemi*
Psykiatriske lidelser	Aggresjon Vrangforestillinger, paranoia Panikk lidelse Justeringslidelse med nedstemthet Nevrose Dysfori Mental lidelse Søvnforstyrrelser Økt libido*	Psykotiske lidelser Opphisselse Angst og angstlidelse Depresjon og nedstemthet Uro	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Letargi Balanseforstyrrelser Radikulær smerte Dårlig søvnkvalitet	Perifer nevropati Søvnighet* Hypestesi	Svimmelhet* Hodepine Parestesi Tremor
Øyesykdommer	Allergisk konjunktivitt*	Tørre øyne* Fotofobi	
Sykdommer i øre og labyrint		Øresmerter	Tinnitus
Hjertesykdommer	Atrioventrikulær blokk, første grad Ventrikulære ekstrasystoler* Supraventrikulære ekstrasystoler		Palpitasjoner
Karsykdommer		Hypertensjon Hypotensjon Hematom* Hæmatomer*	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné Hoste Orofaryngeal smerte Halsirritasjon Tørr hals*	Blodstørning

		Rhinoré*	
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi Oral parestesi Ømhet i magen*	Gastritt* Forstoppelse* Abdominale smerter Smerter nederst i abdomen Dyspepsi Abdominal ubehag	Oppkast Diaré* Kvalme Smerter øverst i abdomen
Sykdommer i lever og gallevei	Unormal leverfunksjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi* Eosinofil pustulær follikulitt* Generalisert pruritus* Erytematøst utslett	Dermatitt Urtikaria Prurittisk utslett* Pruritus* Makulopapulært utslett* Utslett* Akne Hyperhidrose	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Osteokondrose Muskelsvekkelse Smerter i muskler og skjelett* Smerter i flankene Smerter i ekstremitetene	Artralgi* Myalgi*
Sykdommer i nyrer og urinveier	Urinretensjon Dysuri* Nokturi	Hematuri*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Pyreksi* Brystmerter Uvelhet Brystubehag* Perifert ødem*	Asteni
Undersøkelser	Undertrykkelse av ST-segment ved EKG Økte transaminaser* Aktivert delvis tromboplastintid forlenget* Økt gammaglutamyltransferase* Redusert blodkortisol Økt blodtrykk	Økt blodkortisol	Forlenget QT ved EKG

* Frekvensen for disse bivirkningen var lavere for kombinert delamanid pluss OBR-gruppen sammenlignet med placebo pluss OBR-gruppen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

EKG QT-forlengelse

EKG QT-forlengelse ble rapportert hos 9,9 % av pasientene som fikk delamanid som 100 mg to ganger daglig (frekvenskategori vanlig) sammenlignet med 3,8 % av pasientene som fikk placebo + OBR. Denne bivirkningen var ikke ledsaget av kliniske symptomer. Insidensen av en QTcF > 500 msek var uvanlig og ble observert hos én pasient (1/321 pasienter). Det var ingen ledsagende kliniske symptomer og bivirkningene opphørte. Totalt 12/321 pasienter i den totale delamanid to ganger daglig + OBR-gruppen hadde en endring i QTcF > 60 ms versus 0 % på placebo + OBR. Nærvær av hypoalbuminemi var assosiert med økt risiko for forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 4.4). Forlengelse i QTc-intervall målt med EKG er identifisert som det største sikkerhetshensynet ved behandling med delamanid. Det fører til kontraindikasjonen beskrevet i pkt. 4.3 og advarslene i pkt. 4.4. Viktige faktorer som bidrar til forlengelse av QTc-intervall, er hypoalbuminemi (særlig under 2,8 g/dl) og hypokalemi. Derfor anbefales svært hyppig overvåking av albuminnivåer, serumelektrolytter og EKG.

Hjertebank

Hos pasienter som fikk 100 mg delamanid + OBR to ganger daglig, var frekvensen 8,1 % (frekvenskategori vanlig) sammenlignet med en frekvens på 6,3 % hos pasienter som fikk placebo + OBR to ganger daglig.

Søvnløshet

For søvnløshet, var frekvensen for dosen på 100 mg delamanid + OBR to ganger daglig sammenlignbar med placebo + OBR to ganger daglig (26,1 % sammenlignet med 26,3 % på placebo).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i *Appendix V*.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med delamanid i kliniske studier. Men ytterligere kliniske data viste at hos pasienter som får 200 mg to ganger daglig, det vil si 400 mg delamanid daglig, og den totale sikkerhetsprofilen er sammenlignbar med pasienter som fikk den anbefalte dosen på 100 mg to ganger daglig.

Riktignok ble noen reaksjoner observert med en høyere frekvens og hastigheten på QT-forlengelsen steg på en doserelatert måte.

Behandling av overdosering bør involvere umiddelbare tiltak for å fjerne delamanid fra fordøyelseskanalen og understøttende omsorg etter behov. Hyppig EKG-overvåking bør utføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkemåte

Den farmakologiske virkningen av delamanid innebærer hemming av syntesen av mykobakterielle cellevegg-komponenter, metoksy- og keto-mykolinsyre. De identifiserte metabolittene fra delamanid viser ikke antimykobakteriell aktivitet.

Aktivitet mot spesifikke patogener

Delamanid har ingen *in vitro* aktivitet mot andre bakteriearter enn mykobakterier.

Resistens

Det er foreslått at mutasjon i en av de 5 koenzym-F420-genene er mekanismen for mykobakterienes resistens mot delamanid. I mykobakteriene var *in vitro* frekvensene for spontan resistens mot delamanid lik de for isoniazid, og var høyere enn for rifampicin.

Det er blitt dokumentert at resistens mot delamanid har oppstått under behandlingen (se pkt. 4.4).

Delamanid viser ikke kryssresistens med noen av de nåværende brukte legemidlene mot tuberkulose.

Breakpoints i følsomhetstesting

I kliniske studier har resistens mot delamanid blitt definert som en hvilken som helst vekst der det er en delamanid-konsentrasjon på 0,2 µg/ml som er større enn 1 % av det som var i legemiddelfrie kontrollkulturer på Middlebrook 7H11 medium.

Data fra kliniske studier

I en enkelt, dobbeltblind, placebokontrollert studie fikk 161 MDR-TB pasienter 8 ukers behandling med delamanid 100 mg to ganger daglig i kombinasjon med WHO anbefalte individuelt OBR. To måneders sputum-konvertering (SCC) (dvs. fra vekst av *Mycobacterium tuberculosis* til ingen vekst i de første 2

månedene) ble observert blant de pasientene som var sputum-kultur positive ved baseline er satt opp i tabellen nedenfor for behandlingsgruppene som fikk delamanid samt OBR og placebo samt OBR:

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

MGIT® Mycobacterium vekstindikatorrør, flytende mediesystem
n= forsøkspersoner med SCC ved 2 måneder

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Deltyba i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved {behandling i multiresistent tuberkulose} (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oral biotilgjengelighet for delamanid blir bedre ved administrering med et vanlig måltid, med omtrent 2,7 ganger, sammenlignet med fastende tilstand. Delamanid plasmaeksponering øker mindre enn proporsjonalt med økning av dosen.

Distribusjon

Delamanid binder seg sterkt til alle plasmaproteiner med en binding til samlede proteiner på $\geq 99,5$ %. Delamanid har et tilsynelatende stort distribusjonsvolum (V_z/F på 2100 L).

Biotransformasjon

Delamanid metaboliseres hovedsakelig i plasma av albumin og i mindre grad av CYP3A4. Den fullstendige metabolske profilen til delamanid er ennå ikke klarlagt, og det er et potensial for legemiddelinteraksjoner med andre samtidig administrerte legemidler, dersom betydelige ukjente metabolitter oppdages. De identifiserte metabolittene viser ikke antimykobakteriell aktivitet, men noen bidrar til QTc-forlengelse, hovedsakelig DM-6705. Konsentrasjonene av de identifiserbare metabolittene øker gradvis til steady state etter 6 - 10 uker.

Eliminasjon

Delamanid forsvinner fra plasma med en $t_{1/2}$ på 30-38 timer. Delamanid utskilles ikke i urinen.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon

Ingen studier har blitt utført hos pediatrike pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Mindre enn 5 % av en oral dose delamanid gjenvinnes fra urin. Mildt nedsatt nyrefunksjon (50 ml/min $< CrCLN < 80$ ml/min) ser ikke ut til å påvirke eksponering for delamanid. Ingen dosejustering er derfor nødvendig hos pasienter med mildt eller nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke kjent om delamanid og dets metabolitter blir fjernet i betydelig grad ved hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Delamanid anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen pasienter på ≥ 65 år ble inkludert i kliniske studier.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og potensial for karsinogenitet. Delamanid og/eller dets metabolitter har potensial til å påvirke hjertets repolarisering via blokkering av hERG kaliumkanaler. I hunder ble skumcellemakrofager observert i lymfevev fra ulike organer under gjentatt dosering i toksisitetsstudier. Funnene viste seg å være delvis reversible, og den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent. Gjentatt dosering hos kaniner viste at delamanid og/eller dets metabolitter hadde en hemmende effekt på vitamin K-avhengige blodpropp. I reproduksjonsstudier med kaniner ble embryo-føtal toksisitet observert ved maternale toksiske doser. Farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av delamanid/metabolitter i morsmelk. Hos diegivende rotter, var C_{\max} for delamanid i morsmelk 4 ganger høyere enn i blodet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettens kjerne

Hypromellosefталat

Povidon

all-*rac*- α - tokoferol

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Natriumstivelseglykolat (type A)

Karmellosekalsium

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Laktosemonohydrat

Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol 8000

Titandioksid

Talkum

Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumblister:
40 tabletter.
48 tabletter.

Ravgul glassflaske (type III) med barnesikret lokk av polypropylen, polyester innsats og tørkemiddelpakke(r):
50 eller 300 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/875/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28 april 2014
Dato for siste fornyelse: 3 mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP. En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må avtale undervisningsmateriale med medlemsstatene før lansering.

I hver medlemsstat skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig om innholdet og formatet på undervisningsmaterialet med den kompetente nasjonale myndigheter og implementere det før lansering.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som er involvert i forskrivning, utlevering, håndtering eller administrering av Deltiba, er forsynt med undervisningsmateriell.

1. Undervisningsmaterialet for helsepersonell skal ta for seg følgende hovedpunkter:

- Preparatomtale
- Legemiddelresistens
- Risiko for forlenget QT-intervall
- Bruk av legemiddel under graviditet
- Bruk av legemiddel under amming.

2. Undervisningsmaterialet for pasienter skal gis via helsepersonell for å forsterke og supplere informasjonen i pakningsvedlegget. Det skal ta for seg følgende hovedpunkter:

- Bruk av legemiddel under graviditet
- Bruk av legemiddel under amming.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Å fullføre en bekreftende studie for å undersøke delamanid lagt til optimal bakgrunnsregime ved godkjent indikasjon: Fase 3 studie som sammenligner delamanid 100 mg BID i 2 måneder + 200 mg QD i fire måneder samt OBR i 18-24 måneder versus OBR i 18-24 måneder med placebo i de første seks månedene.	Innlevering av sluttrapport: Innen 2. kv 2017
For å løse usikkerheten rundt eksponering og antimykobakteriell aktivitet, ved å gjennomføre en videre studie for å utforske forholdet mellom ulike doser med hensyn til SCC i 2 måneder og utfall på lengre sikt: å utføre en kontrollert studie av effekten, sikkerheten og farmakokinetikken til delamanid 100 mg to ganger daglig i 2 måneder, etterfulgt av delamanid 200 mg i én enkelt daglig dose i 4 måneder eller 400 mg delamanid i én enkelt daglig dose i 6 måneder hos voksne pasienter med pulmonal multiresistent tuberkulose, basert på en protokoll avtalt med CHMP.	Innlevering av sluttrapport: Innen 4. kv 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONGER FOR BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter
delamanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: 50 mg delamanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

40 tabletter
48 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke relevant.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.

Ingen

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCH NUMMER<, DONASJON OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Delytyba 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR FLASKEPAKKER OG FLASKEETIKETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deltyba 50 mg filmdrasjerte tabletter
delamanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: 50 mg delamanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

50 tabletter
300 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke relevant.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ingen

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCH NUMMER<, DONASJON OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER
(BLISTER)**

Aluminium/Aluminium

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deltyba 50 mg filmdrasjerte tabletter
delamanid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kort navn: OTSUKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. BATCH NUMMER<, DONASJON OG PRODUKTKODER>

LOT

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Deltyba 50 mg filmdrasjerte tabletter delamanid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Deltyba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Deltyba
3. Hvordan du bruker Deltyba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Deltyba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Deltyba er og hva det brukes mot

Deltyba inneholder virkestoffet delamanid, et antibiotikum til behandling av lungetuberkulose forårsaket av bakterier som ikke blir drept av de mest vanlige brukte antibiotika til behandling av tuberkulose.

2. Hva du må vite før du bruker Deltyba

Bruk ikke Deltyba:

- dersom du er allergisk overfor delamanid eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har meget lavt nivå av albumin i blodet.
- dersom du tar medisiner som induserer sterkt et visst leverenzym kalt "CYP450 3A4" (for eksempel karbamazepin).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Deltyba.

Før du begynner å ta Deltyba, og under behandlingen, kan legen din sjekke hjertets elektriske aktivitet ved hjelp av EKG-apparat (elektrokardiogram), (el-registrering av hjerteslagene). Legen kan også utføre en blodprøve for å sjekke konsentrasjonen av enkelte mineraler som er viktige for hertefunksjonen.

Informér legen dersom du har en av de følgende tilstandene:

- redusert albumin- kalium-, magnesium- eller kalsiumnivå i blodet
- du har blitt fortalt at du har hjerteproblemer, for eksempel en langsom hjerterytme (bradykardi) eller har en anamnese med hjerteinfarkt (myokardinfarkt)
- dersom du har en tilstand som kalles medfødt langt QT-syndrom eller en alvorlig hjertesykdom eller problemer med hjerterytmen.
- du har leversykdom eller nedsatt leverfunksjon
- du har HIV.

Barn

Deltyba er ikke eget for barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Deltyba

Rådfør deg med lege...

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler eller urtemedisiner.
- dersom du tar medisiner for å behandle unormal hjerterytme (antiarytmika), (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
- dersom du bruker legemidler mot psykose (f.eks. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin) eller mot depresjon..
- dersom du bruker visse antimikrobielle legemidler (f.eks. erytromycin, klaritromycin, moxifloxacin, sparfloracin, pentamidin eller saquinavir).
- dersom du bruker fungicider som er basert på triazol (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- dersom du bruker visse legemidler mot allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- dersom du bruker noen av følgende: cisaprid (brukes mot magelidelser), droperidol (brukes mot oppkast og migrene), domperidon (brukes mot kvalme og oppkast), difemanil (brukes mot magelidelser eller kraftig svetting), probucol (senker kolesterolnivået i blodstrømmen), levometadyl eller metadon (brukes til å behandle opiatavhengighet), vinca-alkaloider (legemidler mot kreft) eller arsenikktrioksid (brukes til å behandle visse typer leukemi)
- dersom du bruker HIV-legemidler som inneholder lopinavir / ritonavir.

Du kan være mer utsatt for farlige endringer i hjerterytmen.

Graviditet og amming

Deltyba kan skade fosteret. Det anbefales vanligvis ikke til bruk under svangerskap.

Det er viktig at du informerer legen din hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å ta Deltyba mens du er gravid.

Det er ikke kjent om delamanid går over i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke under behandling med Deltyba.

Kjøring og bruk av maskiner

Deltyba forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever bivirkninger som kan påvirke din evne til å konsentrere deg og reagere, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Deltyba inneholder laktosemonohydrat.

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Deltyba

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er to 50 mg tabletter to ganger daglig (morgen og kveld) som anvist av legen. Tablettene bør tas under eller like etter et måltid. Tablettene svelges med vann.

Dersom du tar for mye av Deltyba

Dersom du har tatt flere tabletter enn den foreskrevne dosen, ta kontakt med lege eller sykehus. Husk å ta med deg medisinfopakningen så det er tydelig hvilken medisin du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Deltyba

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose lar du bare være å ta den glemte dosen.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte tablett.

Dersom du avbryter behandling med Delyba

IKKE slutt å ta tablettene med mindre legen tilråder det. Dersom du slutter for tidlig, kan bakteriene komme tilbake og bli resistente mot delamanid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen av bivirkningene som er angitt nedenfor, er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger svært ofte rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Følelse av uregelmessig og/eller kraftig hjerteslag
- Oppkast
- Kvalme
- Diaré
- Magesmerter
- Hodepine
- En kriblende, brennende eller stikkende følelse eller nummenhet i huden (parestesi)
- Skjelving (tremor)
- Nedsatt appetitt
- Svimmelhet
- Hører konstant lyd i øret selv om det ikke finnes eksterne lyder (tinnitus)
- Kraftig energimangel
- Ledd- eller muskelsmerter
- Problemer med å sovne eller fortsette å sove
- Økning i umodne røde blodceller
- Lavt kaliumnivå i blodet
- Økt urinsyrenivå i blodet
- Hoster opp blod
- Endringer påvist ved undersøkelser (elektrokardiogram, EKG) av hjertet

Bivirkninger vanligvis rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Anemi
- Økning i visse hvite blodceller (eosinofili)
- Økt nivå av triglyserider i blodet
- Psykotisk lidelse
- Opphisselse
- Angst
- Depresjon
- Uro
- Nerveskade som forårsaker nummenhet eller smerter (svie) eller prikkende følelser i hender eller føtter
- Tretthet
- Nedsatt berøringssans
- Tørre øyne
- Nedsatt toleranse for skarpt lys
- Smerter i ørene
- Økt blodtrykk (hypertensjon)
- Redusert blodtrykk (hypotensjon)
- Bloduttredelser

- Hetetokter
- Kortpustethet
- Hoste
- Smerter i munn eller hals
- Halsirritasjon
- Tørr hals
- Rennende nese
- Brystsmerter
- Gastritt
- Forstoppelse
- Fordøyelsesbesvær
- Dermatitt
- Elveblest
- Kløe
- Papler (små forhøyelser i huden)
- Utslett
- Akne
- Økt svetting
- En benlidelse som kalles osteokondrose
- Muskelsvekkelse
- Smerter i benbygningen
- Smerter i flankene
- Smerter i armer eller ben
- Blod i urinen
- Feber
- Brystsmerter
- Uvelhet
- Brystubehag
- Hovenhet i føtter, ben eller ankler
- Økt nivå i blodet av hormonet kortisol ved undersøkelse

Mindre vanlige bivirkninger rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Helvetesild
- Sopp i munnhulen
- Gjærinfeksjon i huden (tinea versicolor)
- Lavt antall hvite blodceller (leukopeni)
- Lavt antall trombocytter (trombocytopeni)
- Dehydrering
- Lavt kalsiumnivå i blodet
- Høyt kolesterolnivå i blodet
- Aggresjon
- Paranoia
- Panikkanfall
- Justeringslidelser med nedstemthet
- Nevrose
- Følelse av emosjonelt og mentalt ubehag
- Mental unormalitet
- Søvnproblemer
- Økt libido
- Letargi
- Balanselidelser
- Lokal smerte
- Allergisk konjunktivitt
- Hjerterytme problemer

- Problemer med å svelge
- Unormal følelse i munnen
- Ømhet i magen
- Hårtap
- Kløende eller rød hud, også rundt hårrøttene.
- Urinretensjon
- Smerter under vannlating
- Økt trang til å late vannet om natten
- Varmefølelse
- Unormale blodverdier ved undersøkelse av koagulering (forlenget APPT)
- Unormale blodverdier knyttet til leverfunksjon, gallesystem eller bukspyttkjertel
- Reduserte verdier ved i blodet av hormonet kortisol, påvist ved undersøkelser
- Økt blodtrykk

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Delyba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller flasken etter "EXP:". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Delyba inneholder

- Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg av virkestoffet delamanid.
- De andre innholdsstoffene er hypromelloseftalat, povidon, all-rac- α - tokoferol, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, karmellosekalsium, kolloidal hydratisert silisiumdioksid, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, makrogol 8000, titandioksid, talkum, jernoksid (E172).

Hvordan Delyba ser ut og innholdet i pakningen

Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter er runde, og gule.

Delyba leveres i esker med 40 eller 48 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminiumblistre, eller i ravgule glassflasker på 50 eller 300 tabletter. Flaskepakken inneholder pakker med et tørkemiddel for å holde tablettene tørre. La beholderne ligge i flasken.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tyskland

Tel: +49 (0)89 206020 500

Tilvirker

AndersonBrecon (UK) Ltd.

Wye Valley Business Park

Brecon Road

Hay-on-Wye

Hereford, HR3 5PG

Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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
Tel: +49 (0)89 206020 500

IE

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

SI

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.