

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține delamanid 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare galbenă și formă rotundă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Deltyba este indicat pentru utilizare în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tuberculoza pulmonară plurirezistentă la medicamente la pacienți adulți atunci când un regim terapeutic eficient nu poate fi altfel constituit din motive de rezistență sau tolerabilitate (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu delamanid trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul *Mycobacterium tuberculosis* plurirezistentă la medicamente.

Delamanid trebuie administrat întotdeauna în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tratamentul cu un regim asociat adecvat trebuie să continue și după încheierea perioadei de tratament cu delamanid, de 24 de săptămâni, în conformitate cu ghidurile OMS.

Este recomandat ca delamanid să fie administrat într-un regim terapeutic sub observare directă.

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de 100 mg de două ori pe zi, timp de 24 de săptămâni.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu sunt disponibile date pentru pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind utilizarea delamanid la pacienți cu insuficiență renală severă, și nu se recomandă utilizarea medicamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Delamanid nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea delamanid la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Delamanid trebuie administrat împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Albumină serică < 2,8 g/dl (vezi pct. 4.4 cu privire la utilizarea de către pacienții care prezintă valori ale albuminei serice $\geq 2,8$ g/dl).
- Administrarea unor medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepina)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există date privind tratamentul cu delamanid administrat timp de mai mult de 24 de săptămâni consecutive.

Nu există date clinice privind utilizarea delamanid pentru tratamentul

- tuberculozei cu localizare alta decât cea pulmonară (de exemplu localizată la nivelul sistemului nervos central sau la nivelul sistemului osos)
- infecțiilor datorate altor specii micobacteriene decât cele din grupul *M. tuberculosis*
- infecțiilor latente cu *M. tuberculosis*

Nu există date clinice privind utilizarea delamanid în cadrul unor regimuri terapeutice asociate pentru tratamentul *M. tuberculosis* sensibilă la medicamente.

Conform recomandărilor OMS, delamanid trebuie utilizat doar în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente, pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la delamanid.

S-a observat apariția rezistenței la delamanid în timpul tratamentului. Riscul dezvoltării rezistenței la delamanid pare să fie crescut atunci când delamanid este utilizat în asociere cu câteva medicamente considerate eficiente și/sau atunci când aceste medicamente adiționale nu se numără printre cele considerate ca având eficacitate maximă împotriva *M. tuberculosis*. Pe lângă acestea, date clinice limitate indică faptul că o eficacitate maximă a avut adăugarea delamanid la regimuri de tratament pentru tuberculoza plurirezistentă la medicamente rezistentă la rifampicin și isoniazid, dar sensibilă la alte medicamente, în timp ce utilizarea delamanid în cadrul celor mai eficiente regimuri terapeutice disponibile care au putut fi concepute pentru tratarea tuberculoza plurirezistentă la medicamente s-a asociat cu o eficacitate minimă.

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu delamanid s-a observat prelungirea intervalului QT. Această prelungire se accentuează lent în timp în primele 6-10 săptămâni de tratament, după care rămâne constantă.

Prelungirea QTc este foarte strâns corelată cu metabolitul major al delamanid, DM-6705. Albumina plasmatică și CYP3A4 reglează formarea și, respectiv, metabolismul DM-6705 (vezi mai jos Considerații speciale).

Magnitudinea efectului de prelungire a intervalului QT

Într-un studiu placebo controlat efectuat la pacienți cu MDR-TB la care s-a administrat 100 mg delamanid de două ori pe zi, valorile medii corectate cu placebo ale QTcF față de momentul inițial au fost de 7,6 ms după 1 lună și de 12,1 ms după 2 luni de tratament. 3% dintre pacienți au manifestat o creștere de 60 ms sau mai mare la un moment dat pe durata studiului, iar 1 pacient a prezentat o valoare a intervalului QTcF > 500 ms (vezi pct. 4.8). Nu au existat cazuri de apariție a torsadei vârfurilor sau alte efecte proaritmice legate temporal de administrarea medicamentului.

Recomandări generale

Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de inițierea tratamentului și în fiecare lună pe toată durata tratamentului cu delamanid. Dacă se observă o valoare a QTcF > 500 ms fie înainte de prima doză de delamanid, fie în timpul tratamentului cu delamanid, este indicat ca tratamentul cu delamanid să nu fie inițiat, sau, respectiv, să fie oprit. Dacă durata intervalului QTc depășește 450 ms pentru bărbați, respectiv 470 ms pentru femei în timpul tratamentului cu delamanid, acești pacienți trebuie să beneficieze de monitorizare ECG mai frecventă.

Se recomandă de asemenea obținerea, la momentul inițial, a valorilor serice ale electroliților, de exemplu potasiul, și corectarea acestora dacă nu sunt normale.

Considerații speciale

Factori de risc cardiac

Tratamentul cu delamanid nu trebuie inițiat la pacienții cu următorii factori de risc decât dacă se consideră că beneficiul posibil al delamanid depășește riscurile potențiale. Acești pacienți trebuie să beneficieze de monitorizare foarte frecventă prin ECG-uri pe toată perioada tratamentului cu delamanid.

- Prelungire congenitală cunoscută a intervalului QTc sau orice afecțiune clinică despre care se cunoaște că prelungește intervalul QTc sau QTc > 500 ms.
- Antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau însoțite de bradicardie clinic relevantă.
- Orice afecțiuni cardiace care determină predispoziție la aritmii, cum sunt hipertensiunea arterială severă, hipertrofia ventriculară stângă (inclusiv cardiomiopatia hipertrofică) sau insuficiența cardiacă congestivă însoțită de scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă.
- Tulburări ale echilibrului electrolitic, în particular hipopotasemie, hipocalcemie sau hipomagnezemie.
- Administrarea de medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc. Acestea includ (dar nu se limitează la):
 - Antiaritmice (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilid, ibutilid, procainamidă, quinidină, hidroquinidină, sotalol)
 - Neuroleptice (de exemplu fenotiazine, sertindol, sultoprid, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozid, sau tioridazină), medicamente antidepresive.
 - Anumite medicamente antimicrobiene, printre care:
 - macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină)
 - moxifloxacină, sparfloxacină (vezi pct. 4.4 pentru utilizarea împreună cu alte fluoroquinolone)
 - antifungice triazole
 - pentamidină
 - saquinavir
 - Anumite antihistaminice fără efect sedativ (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină).
- Cisaprid, droperidol, domperidonă, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadonă, alcaloizi vinca, trioxid de arsen.

Hipoalbuminemie

Într-un studiu clinic, prezența hipoalbuminemiei a fost asociată cu un risc crescut de prelungire a intervalului QTc la pacienții tratați cu delamanid. Delamanid este contraindicat la pacienții cu valori ale albuminemiei < 2,8 g/dl (vezi pct. 4.3). Pacienții care încep tratamentul cu delamanid la o valoare a albuminemiei < 3,4 g/dl sau prezintă în timpul tratamentului o scădere a albuminemiei sub această valoare trebuie să beneficieze de monitorizare foarte frecventă prin ECG-uri pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Administrare concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea delamanid concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a fost asociată cu o expunere cu 30% mai mare la metabolitul DM-6705, care s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc.

Prin urmare, în cazul în care se consideră că este necesară administrarea delamanid concomitent cu orice inhibitor puternic al CYP3A4, se recomandă menținerea unei monitorizări foarte frecvente prin ECG pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Administrarea delamanid concomitent cu quinolone

Toate situațiile de prelungire a intervalului QTcF peste 60 ms au fost asociate cu utilizarea concomitentă a fluoroquinolonelor. Prin urmare, dacă administrarea concomitentă este considerată ca fiind inevitabilă în vederea constituirii unui regim terapeutic adecvat pentru tuberculoza plurirezistentă la medicamente, se recomandă menținerea unei monitorizări foarte frecvente prin ECG pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Insuficiență hepatică

Detyba nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți infectați cu HIV

Nu există experiență privind utilizarea delamanid la pacienți cărora li se administrează concomitent un tratament anti-HIV (vezi pct. 4.5).

Prezența unor date limitate privind eficacitatea delamanid

Datele curente sunt derivate dintr-un studiu randomizat, controlat, cu durata de 2 luni, și un studiu de extensie deschis cu durata de 6 luni, pe lângă rezultatele studiului de lungă durată obținute după încheierea tratamentului pentru tuberculoza plurirezistentă la medicamente (vezi pct. 5.1).

Metabolizare și eliminare

Profilul metabolic complet al delamanid la om nu a fost încă complet elucidat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Prin urmare, nu se poate anticipa cu deplină încredere posibilitatea apariției de interacțiuni clinic semnificative între delamanid și alte medicamente, și nici consecințele posibile, inclusiv efectul total asupra intervalului QTc.

Excipienți

Detyba comprimate filmate conține lactoză. Nu se recomandă administrarea acestui medicament la pacienții cu deficite ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp, sau malabsorbție a glucozei-galactozei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Profilul metabolic complet și modul de eliminare a delamanid nu au fost încă complet elucidate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Efecte ale altor medicamente asupra Detyba

Inductori ai citocromului P450 3A4

Studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși au indicat o expunere scăzută la delamanid de până la 45% după 15 zile de administrare concomitentă a unui inductor

puternic al citocromului P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg zilnic) asociat cu delamanid (200 mg zilnic). Nu s-a observat o scădere clinic relevantă a expunerii la delamanid în cazul administrării inductorului slab efavirenz administrat în doză de 600 mg pe zi timp de 10 zile în asociere cu delamanid 100 mg de două ori pe zi.

Medicamente anti-HIV

În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir (300 mg pe zi) sau lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Expunerea la delamanid a rămas neschimbată (o diferență <25%) în asociere cu medicamentele anti-HIV tenofovir și efavirenz, dar a crescut ușor în cazul administrării concomitente cu tratament anti-HIV asociat cu lopinavir/ritonavir.

Efecte ale Deltabya asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* au arătat că delamanid nu inhibă izoenzimele CYP450.

Studiile *in vitro* au arătat că delamanid și metaboliții săi nu au niciun efect asupra transportorilor MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 și BSEP, la concentrații de aproximativ 5- 20 de ori mai mari decât C_{max} la starea de echilibru. Totuși, deoarece concentrațiile la nivelul intestinului pot fi potențial cu mult mai mari decât acești multipli al C_{max} , există posibilitatea ca delamanid să aibă un efect asupra acestor transportori.

Medicamente antituberculoase

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (200 mg pe zi) și asociat cu rifampicin/isoniazid/pirazinamidă (300/720/1800 mg pe zi) sau etambutol (1100 mg pe zi) timp de 15 zile. Expunerea la medicamentele antituberculoase administrate concomitent (rifampicin [R]/ isoniazid [H]/ pirazinamidă [Z]) nu a fost afectată. Administrarea concomitentă cu delamanid a crescut în mod semnificativ concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale etambutol cu aproximativ 25%. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută.

Medicamente anti-HIV

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Administrarea concomitentă a delamanid cu medicamentele anti-HIV tenofovir, lopinavir/ritonavir și efavirenz, nu a afectat expunerea la aceste medicamente.

Medicamente cu potențial de prelungire a intervalului QTc

Se impune prudență în utilizarea delamanid la pacienții care primesc deja medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Nu au fost efectuate studii privind administrarea concomitentă a moxifloxacin și delamanidului la pacienți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente. Nu este recomandată utilizarea moxifloxacin la pacienții tratați cu delamanid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date foarte limitate privind utilizarea delamanid la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Deltabya nu este recomandat la femeile gravide sau la femeile aflate la vârstă fertilă, decât dacă acestea folosesc o metodă eficace de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele farmacocinetice disponibile la animale au arătat că delamanid și/sau metaboliții săi sunt excretați în

laptele matern. Deoarece riscul potențial pentru sugarul alăptat la sân nu poate fi eliminat, se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Deltyba.

Fertilitatea

Deltyba nu a avut niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine la animale (vezi pct. 5.3). Nu există date clinice privind efectele delamanid asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie avizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă orice reacție adversă cu posibil impact asupra capacității de a efectua aceste activități (de exemplu cefaleea și tremorul sunt frecvente).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența reacțiilor adverse la medicament descrise mai jos a fost stabilită pe baza datelor obținute dintr-un studiu clinic controlat, dublu-orb, în care au fost incluși 481 de pacienți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente, dintre care 321 de pacienți cărora li s-a administrat delamanid în asociere cu un regim terapeutic optimizat de fond. Dată fiind dimensiunea limitată a acestui set de date, nu este posibil în momentul de față să se facă o diferențiere clară între un regim terapeutic optimizat de fond și delamanid din punct de vedere a reacțiilor adverse menționate mai jos.

Prelungirea intervalului QTC, evidențiată prin electrocardiogramă, a fost identificată ca fiind cea mai importantă problemă de siguranță a tratamentului cu delamanid (vezi și pct. 4.4). Un factor principal care contribuie la prelungirea intervalului QTC este hipoalbuminemia (în special valori sub 2,8 g/dl). Alte reacții adverse importante la medicament sunt anxietatea, parestesia și tremorul.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament observate la pacienții tratați cu delamanid (cu o incidență de respectiv > 10%) sunt greață (38,3%), vărsături (33%) și amețeli (30,2%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în tabelul de mai jos au fost raportate la cel puțin unul din cei 321 de pacienți tratați cu delamanid în studiul clinic dublu-orb placebo controlat menționat mai sus. Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și pe baza terminologiei consacrate. În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt menționate în funcție de frecvență, ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel: Reacțiile adverse la medicamentul delamanid

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Infecții și infestări	Herpes zoster Candidoză orofaringiană Pitiriazis versicolor*		
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie Trombocitopenie	Anemie* Eozinofilie*	Reticulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Deshidratare Hipocalcemie Hipercolesterolemie	Hipertrigliceridemie	Hipopotasemie Diminuarea apetitului alimentar

			Hiperuricemie*
Tulburări psihice	Agresivitate Tulburare delirantă de tipul maniei persecuției Tulburare de panică Tulburare de adaptare cu stare depresivă Nevroză Disforie Afecțiune psihică Tulburare de somn Creșterea libidoului*	Tulburare psihotică Agitație Anxietate și tulburare anxioasă Depresie și stare depresivă Stare de neliniște	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Letargie Tulburare de echilibru Durere radiculară Calitate scăzută a somnului	Neuropatie periferică Somnolență* Hipoestezie	Amețeli* Cefalee Parestezie Tremor
Tulburări oculare	Conjunctivită alergică*	Xeroftalmie* Fotofobie	
Tulburări acustice și vestibulare		Durere la nivelul urechii	Tinitus
Tulburări cardiace	Bloc atrioventricular de gradul I Extrasistole ventriculare* Extrasistole supraventriculare		Palpitații
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hematom* Bufeuri*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee Tuse Durere orofaringiană Iritarea gâtului Uscăciune la nivelul gâtului* Rinoree*	Hemoptizie
Tulburări gastrointestinale	Disfagie Parestezie orală Sensibilitate abdominală*	Gastrită* Constipație* Durere abdominală Durere în partea inferioară a abdomenului Dispepsie Disconfort abdominal	Vărsături Diaree* Greață Durere în partea superioară a abdomenului
Tulburări hepatobiliare	Funcție hepatică anormală		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie* Foliculită pustuloasă eozinofilică* Prurit generalizat* Erupții cutanate eritematoase	Dermatită Urticarie Erupție pruriginoasă* Prurit* Erupție maculo-papulară* Erupție cutanată* Acnee Hiperhidroză	
Tulburări musculo-		Osteocondroză	Artralgie*

scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune musculară Durere musculo-scheletică* Durere în flanc Durere la extremități	Mialgie*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară Disurie* Nicturie	Hematurie*	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Bufeuri	Pirexie* Durere toracică Stare generală de rău Disconfort toracic* Edeme periferice*	Astenie
Investigații diagnostice	Subdenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă Valori crescute ale transaminazelor* Prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată* Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei* Valori scăzute ale cortizolemiei Creșterea tensiunii arteriale	Nivel crescut al cortizolului în sânge	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

* Frecvența acestor efecte adverse a fost mai scăzută în grupa de tratament asociat cu delamanid plus regim terapeutic optimizat de fond față de grupa cu placebo plus regim terapeutic optimizat de fond.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Prelungirea intervalului QT pe ECG

Prelungirea intervalului QT, evidențiată pe electrocardiogramă, a fost raportată la 9,9% dintre pacienții tratați cu delamanid în doză de 100 mg de două ori pe zi (clasa de frecvență – reacții adverse frecvente) comparativ cu 3,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond. Această reacție adversă la medicament nu a fost însoțită de simptome clinice. Incidența unui interval QTcF >500 msec a fost mai puțin frecventă, observată la un singur pacient (1/321 pacienți). Nu a fost însoțită de simptome clinice și episodul s-a rezolvat. În total 12 din 321 de pacienți din întreaga grupă de tratament cu delamanid de două ori pe zi + regim terapeutic optimizat de fond au prezentat o modificare a valorii QTcF > 60 ms față de 0% în grupul cu placebo + regim terapeutic optimizat de fond. Prezența hipoalbuminemiei s-a asociat cu un risc crescut de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.4). Prelungirea intervalului QTc a fost identificată ca fiind cea mai importantă problemă de siguranță a tratamentului cu delamanid. Acest lucru determină contraindicația descrisă la pct. 4.3 și atenționările de la pct. 4.4. Factorii principali care contribuie la prelungirea intervalului QT sunt hipoalbuminemia (în special valori sub 2,8 g/dl) și hipopotasemia. Prin urmare, se recomandă monitorizarea foarte frecventă a valorilor albuminei, electroliților serici și ECG.

Palpitații

În cazul pacienților tratați cu delamanid 100 mg + regim terapeutic optimizat de fond de două ori pe zi, frecvența a fost de 8,1% (clasa de frecvență – reacții adverse frecvente) comparativ cu o frecvență de 6,3% observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond de două ori pe zi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu delamanid în studiile clinice. Totuși, date clinice suplimentare au arătat că în cazul pacienților cărora li se administrează 200 mg de două ori pe zi, respectiv o doză totală de 400 mg de delamanid pe zi, profilul general de siguranță este comparabil cu cel al pacienților cărora li se administrează doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, unele reacții au fost observate cu o frecvență mai mare, iar incidența cazurilor de prelungire a intervalului QT a crescut dependent de doză.

Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri imediate de îndepărtare a delamanidului din tractul gastrointestinal și tratament simptomatic după cum este necesar. Se recomandă monitorizare frecventă prin efectuarea de investigații ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, antibiotice, codul ATC: J04AK06.

Mecanism de acțiune

Mecanismul farmacologic de acțiune al delamanid implică inhibarea sintezei componentelor din peretele celular al micobacteriilor, acidul metoxi-micolic și acidul keto-micolic. Metaboliții identificați ai delamanid nu manifestă activitate antimicobacteriană.

Activitate împotriva agenților patogeni specifici

Delamanid nu are activitate *in vitro* împotriva altor specii de bacterii în afară de micobacterii.

Rezistența

Mutația la nivelul uneia din cele 5 gene ale coenzimei F420 este sugerată ca fiind mecanismul de rezistență al micobacteriilor împotriva delamanid. La nivelul micobacteriilor, frecvențele *in vitro* de rezistență spontană la delamanid au fost similare cu cele pentru isoniazid, și au fost mai ridicate decât cele pentru rifampicin. Apariția rezistenței la delamanid în timpul tratamentului a fost documentată (vezi pct. 4.4). Delamanid nu manifestă rezistență încrucișată cu niciunul din medicamentele antituberculoase utilizate curent.

Testarea pragurilor de sensibilitate

În studiile clinice rezistența la delamanid a fost definită ca orice creștere pe cultură în prezența unei concentrații de delamanid de 0,2 mcg/ml, care este mai mare de 1% față de cea obținută pe culturi martor fără medicament pe mediu Middlebrook 7H11.

Date din studii clinice

Într-un singur studiu dublu-orb, placebo controlat, la 161 de pacienți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente li s-a administrat timp de 8 săptămâni tratament cu delamanid 100 mg de două ori pe zi în asociere cu regim terapeutic optimizat de fond individualizat recomandat de OMS.

În tabelul de mai jos este prezentată conversia culturii de spută (CCS) în decurs de două luni (ceea ce înseamnă prezența creșterii pe cultura de *Mycobacterium tuberculosis* până la absența oricărei creșteri după primele 2 luni) observată la acești pacienți care au avut rezultat inițial pozitiv la cultura de spută, pentru grupele de tratament cu delamanid plus regim terapeutic optimizat de fond și placebo plus regim terapeutic optimizat de fond:

	Pacienți randomizați pentru 100 mg BID + regim terapeutic optimizat de fond	Pacienți randomizați pentru placebo + regim terapeutic optimizat de fond
CCS pe mediu MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
CCS pe medii solide n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT[®] = Sistem cu mediu lichid în tub de cultură cu indicator de creșterea a *Mycobacterium*
n= numărul de pacienți cu CCS după 2 luni

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Deltyba la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în {tratamentul tuberculozei plurirezistentă la medicamente} (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Atunci când este administrat cu o masă standard, biodisponibilitatea orală a delamanid crește de aproximativ 2,7 ori comparativ cu condițiile administrării *a jeun*. Expunerea la delamanid crește mai lent decât direct proporțional odată cu creșterea dozei.

Distribuția

Delamanid se leagă într-o proporție ridicată de toate proteinele plasmatică, la o rată de legare de proteinele totale de $\geq 99,5\%$. Delamanid are un volum aparent mare al distribuției (V_z/F de 2.100 l).

Metabolizarea

Delamanid este metabolizat la nivel plasmatic în principal de albumină și într-o măsură mai redusă de CYP3A4. Profilul metabolic complet al delamanid nu a fost elucidat încă, și există posibilitatea producerii de interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente administrate concomitent, dacă sunt identificați alți metaboliți necunoscuți semnificativi în această privință. Metaboliții identificați nu manifestă activitate antimicobacteriană, dar unii dintre aceștia contribuie la prelungirea intervalului QTc, în principal DM-6705. Concentrațiile metaboliților identificați cresc progresiv până la starea de echilibru după 6 până la 10 săptămâni.

Eliminarea

Delamanid este eliminat de la nivel plasmatic la un $t_{1/2}$ de 30-38 de ore. Delamanid nu este excretat în urină.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la pacienți copii și adolescenți.

Pacienți cu insuficiență renală

Mai puțin de 5% dintr-o doză orală de delamanid se recuperează din urină. Insuficiența renală ușoară ($50 \text{ ml/min} < \text{CL}_{Cr} < 80 \text{ ml/min}$) nu pare să afecteze expunerea la delamanid. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se știe dacă delamanid și metaboliții săi vor fi îndepărtați în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Delamanid nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu vârstă ≥ 65 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind genotoxicitatea și carcinogenitatea. Delamanid și/sau metaboliții săi au potențialul de a afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu hERG. La câine, au fost observate macrofage cu aspect spumos în țesutul limfoid din diverse organe în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate. S-a demonstrat că acest efect este parțial reversibil; nu se cunoaște relevanța clinică a acestei informații. Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la iepure au evidențiat un efect inhibitor al delamanid și/sau al metaboliților săi asupra coagulării sângelui dependente de vitamina K. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la iepure, s-au observat efecte toxice asupra dezvoltării embrion-fetale la doze toxice pentru femele. Datele farmacocinetice obținute la animale au evidențiat excretația delamanid/metaboliților în laptele femelelor. La femelele de șobolan aflate în perioada de alăptare, C_{max} pentru delamanid în laptele femelelor a fost de 4 ori mai mare decât cea identificată în sânge.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hipromeloză ftalat

Povidonă

all-*rac*- α -Tocoferol

Celuloză microcristalină

Glicolat de amidon sodic (tip A)

Carmeloză calcică

Silicat coloidal hidratat

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Învelișul comprimatului

Hipromeloză

Macrogol 8000

Dioxid de titan

Talc

Oxid de fier galben (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Aluminiu/Blister de aluminiu:

40 comprimate.

48 comprimate.

Flacon de sticlă fumurie (tip III) cu sistem de închidere din polipropilenă prevăzut cu protecție pentru copii, insert de poliester insert și element(e) desicant(e):
50 sau 300 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/001-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea pe piață, DAPP trebuie să convină împreună cu Statele Membre asupra unui pachet educațional.

În fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va cădea de acord asupra conținutului și formatului materialelor din pachetul educațional împreună cu autoritatea competentă la nivel național, și le va pune în circulație înainte de lansarea pe piață a produsului.

DAPP se va asigura că toți profesioniștii din domeniul sănătății implicați în prescrierea, distribuirea, manipularea sau administrarea Deltyba primesc pachetul educațional.

1. Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) va conține următoarele elemente cheie:

- RCP
- Informații privind rezistența la medicament
- Riscul prelungirii intervalului QT
- Utilizarea medicamentului în perioada de sarcină
- Utilizarea medicamentului în timpul alăptării.

2. Pachetul educațional pentru pacienți va fi oferit prin intermediul PDS pentru a susține și completa informațiile furnizate în prospectul cu informații pentru pacient. Acest pachet va conține următoarele elemente cheie:

- Utilizarea medicamentului în perioada sarcinii
- Utilizarea medicamentului în timpul alăptării.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Efectuarea unui studiu confirmativ de investigare a administrării delamanid adăugat la regimul terapeutic optimizat de fond în indicația aprobată: Studiu de Faza 3 care compară delamanid 100 mg de 2 ori pe zi timp de 2 luni + 200 mg o dată pe zi timp de 4 luni plus regim terapeutic optimizat de fond timp de 18-24 de luni, față de regim terapeutic optimizat de fond timp de 18-24 de luni cu placebo în primele 6 luni.	Depunerea raportului final: Până în trimestrul 2 al anului 2017
Soluționarea incertitudinilor privind expunerea și activitatea antimicobacteriană, prin realizarea unui studiu suplimentar care explorează relația între diferite doze în ceea ce privește CCS după 2 luni și rezultatele pe termen îndelungat: efectuarea unui studiu controlat privind eficacitatea, siguranța și farmacocinetica delamanid 100 mg de două ori pe zi timp de 2 luni urmat de delamanid 200 mg în doză unică zilnică timp de 4 luni sau delamanid 400 mg în doză unică zilnică timp de 6 luni la pacienți adulți cu tuberculoză pulmonară plurirezistentă la medicamente, pe baza unui protocol aprobat de CHMP.	Depunerea raportului final: Până în trimestrul 4 al anului 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII PENTRU AMBALAJE TIP BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Delyba 50 mg comprimate filmate
delamanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: delamanid 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

40 de comprimate
48 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu este cazul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Nu există

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/001 40 comprimate filmate
EU/1/13/875/004 48 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Delyba 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR ȘI PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON ȘI ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 50 mg comprimate filmate
delamanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: delamanid 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

50 de comprimate
300 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu este cazul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Nu există

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/002 50 comprimate filmate
EU/1/13/875/003 300 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Aluminiu/Aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 50 mg comprimate filmate
delamanid

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Denumirea pe scurt: OTSUKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Deltyba 50 mg comprimate filmate delamanid

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Deltyba și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Deltyba
3. Cum să luați Deltyba
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Deltyba
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Deltyba și pentru ce se utilizează

Deltyba conține substanța activă delamanid, un antibiotic pentru tratamentul tuberculozei pulmonare cauzate de bacterii care nu sunt eliminate de cele mai des utilizate antibiotice folosite în tratamentul tuberculozei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Deltyba

Nu luați Deltyba:

- dacă sunteți alergic la delamanid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă prezentați valori foarte scăzute ale albuminei în sânge
- dacă luați medicamente care au un efect puternic de inducere a unei anumite enzime hepatice numite „CYP450 3A4” (de exemplu carbamazepină).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Deltyba, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte de a începe să luați Deltyba, și pe perioada tratamentului, medicul dumneavoastră poate verifica activitatea electrică a inimii dumneavoastră cu ajutorul unui aparat care efectuează electrocardiografe (ECG) (înregistrare electrică a inimii dumneavoastră). Medicul dumneavoastră poate efectua de asemenea o analiză de sânge pentru a verifica concentrația anumitor minerale și proteine care sunt importante pentru funcția inimii dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți una din următoarele afecțiuni:

- aveți valori scăzute ale albuminei, potasiului, magneziului sau calciului în sânge
- vi s-a spus că aveți o problemă de inimă, de exemplu un ritm cardiac lent (bradicardie) sau ați suferit în trecut un atac de cord (infarct miocardic)
- aveți o afecțiune numită sindrom congenital de interval QT prelungit sau o boală cardiacă gravă sau probleme cu ritmul cardiac.
- aveți o boală la nivelul ficatului sau rinichilor.
- prezentați infecție cu HIV.

Copii și adolescenți

Delyba nu este indicat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Delyba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră ...

- dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente sau remedii pe bază de plante obținute fără prescripție medicală,
- dacă luați medicamente pentru tratamentul unei anomalii de ritm cardiac (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilid, ibutilid, procainamidă, quinidină, hidroquinidină, sotalol).
- dacă luați medicamente pentru tratarea psihozelor (de exemplu fenotiazină, sertindol, sultoprid, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozid sau tioridazină) sau depresiei.
- dacă luați anumite medicamente antimicrobiene (de exemplu eritromicină, claritromicină, moxifloxacină, sparfloxacină, pentamidină sau saquinavir).
- dacă luați medicamente antifungice pe bază de triazol (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- dacă luați anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină).
- dacă luați oricare din următoarele: cisaprid (utilizat pentru tratarea afecțiunilor de stomac), droperidol (utilizat pentru vărsături și migrenă), domperidonă (utilizată pentru greață și vărsături), difemanil (utilizat pentru tratarea afecțiunilor de stomac sau transpirației excesive), probucol (scade valorile colesterolului în sânge), levometadil sau metadonă (utilizat pentru tratamentul dependenței de opiacee), alcaloizi vinca (medicamente anti-cancer), sau trioxid de arsen (utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de leucemie).
- dacă luați medicamente anti-HIV care conțin lopinavir/ritonavir.

Este posibil să prezentați un risc crescut de modificări periculoase ale ritmului cardiac.

Sarcina și alăptarea

Delyba poate fi nociv pentru făt. Nu este de obicei recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile pentru dumneavoastră față de riscurile pentru copilul dumneavoastră pe care le presupune administrarea Delyba în perioada în care sunteți gravidă.

Nu se știe dacă delamanid trece în laptele matern la om. Nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu Delyba.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Delyba să aibă o influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă prezentați efecte secundare care v-ar putea afecta capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Delyba conține lactoză monohidrat.

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Delyba

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de două comprimate de 50 mg administrate de două ori pe zi (dimineața și seara) la recomandarea medicului dumneavoastră. Comprimatele trebuie luate în timpul mesei, sau imediat după masă. Înghițiți comprimatele cu apă.

Dacă luați mai mult Deltyba decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât doza care vi s-a prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră sau spitalului local. Nu uitați să luați cu dumneavoastră ambalajul pentru a nu exista niciun dubiu cu privire la medicamentul pe care l-ați luat.

Dacă uitați să luați Deltyba

Dacă uitați să luați o doză, luați doza de îndată ce vă amintiți. Totuși, dacă este aproape timpul pentru doza următoare, omiteți pur și simplu doza uitată.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Deltyba

NU încetați să luați comprimatele decât dacă medicul dumneavoastră vă indică acest lucru. Oprirea prematură a tratamentului ar putea permite bacteriilor să își revină și să devină rezistente la delamanid.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse menționate mai jos se pot produce cu anumite frecvențe, care sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

Reacțiile adverse raportate foarte frecvent în studiile clinice cu Deltyba au fost:

- Senzații de bătaii neregulate și/sau puternice ale inimii
- Vărsături
- Greață
- Diaree
- Durere de stomac
- Durere de cap
- O senzație ca de arsură, furnicături sau înțepături, sau de amorțeală pe piele (parestezie)
- Tremurături (tremor)
- Diminuarea apetitului pentru alimente
- Amețeli
- Auzirea unui sunet persistent, deși nu există unul (tinitus)
- Lipsă marcată de energie
- Durere la nivelul articulațiilor sau mușchilor
- Dificultăți la adormire și la menținerea somnului
- Creșterea numărului de globule roșii imature în sânge
- Valori scăzute ale potasiului în sânge
- Valori crescute ale acidului uric în sânge
- Tuse cu sânge

- Modificări depistate în cadrul investigațiilor (electrocardiogramă, ECG) efectuate la inimă

Reacțiile adverse raportate frecvent în studiile clinice cu Deltyba au fost:

- Anemie
- Număr crescut al anumitor globule albe în sânge (eozinofilie)
- Valori crescute ale trigliceridelor în sânge
- Tulburare psihotică
- Agitație
- Anxietate
- Depresie
- Stare de neliniște
- Deteriorarea nervilor, ceea ce cauzează amorțire sau durere (senzație de arsură) sau furnicături în mâini sau picioare
- Somnolență
- Diminuarea senzațiilor
- Uscăciune la nivelul ochilor
- Toleranță scăzută a ochilor la lumina puternică
- Durere la nivelul urechii
- Creșterea tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială)
- Apariția de vânătăi
- Bufeuri
- Dificultăți la respirație
- Tuse
- Durere la nivelul gurii sau în gât
- Iritarea gâtului
- Uscăciune la nivelul gâtului
- Secreții în exces la nivelul nasului
- Durere în piept
- Gastrită
- Constipație
- Indigestie
- Dermatită
- Urticarie
- Mâncărimi
- Papule (mici excrescențe pe piele)
- Erupție tranzitorie la nivelul pielii
- Acnee
- Transpirație în exces
- O boală a oaselor numită osteocondroză
- Slăbiciune musculară
- Durere la nivelul oaselor
- Durere la nivelul părții laterale a trunchiului
- Durere la nivelul brațelor sau picioarelor
- Prezența de sânge în urină
- Febră
- Durere în piept
- Stare de rău
- Disconfort la nivelul pieptului
- Umflături la nivelul labelor picioarelor, picioarelor sau gleznelor
- Valori crescute la testele de sânge pentru hormonul cortizol

Reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent în studiile clinice cu Deltyba **au fost:**

- Herpes zoster

- Candidoză la nivelul gurii
- Infecție micotică a pielii (pitiriazis versicolor)
- Număr scăzut de globule albe în sânge (leucopenie)
- Număr scăzut de plachete în sânge (trombocitopenie)
- Deshidratare
- Valori scăzute ale calciului în sânge
- Valori crescute ale colesterolului în sânge
- Agresivitate
- Paranoia
- Atacuri de panică
- Tulburare de adaptare cu stare depresivă
- Nevroză
- Stare de disconfort emoțional și mental
- Deviație mentală
- Probleme cu somnul
- Creștere a libidoului
- Letargie
- Tulburare de echilibru
- Durere regională
- Conjunctivită alergică
- Probleme cu ritmul cardiac
- Probleme la înghițire
- Senzații anormale la nivelul gurii
- Sensibilitate la nivelul abdomenului
- Căderea părului
- Mâncărimi sau roșeață pe piele, inclusiv în jurul rădăcinilor părului.
- Retenție urinară
- Durere la urinare
- Nevoie crescută de urinare în timpul nopții
- Senzații de căldură
- Valori anormale determinate pentru testele de coagulare ale sânge (APTT prelungit)
- Valori anormale ale testelor referitoare la funcția ficatului, căilor biliare sau pancreasului
- Valori scăzute la testele de sânge efectuate pentru hormonul cortizol
- Valori crescute ale tensiunii arteriale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Delyba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau flacon după "EXP:". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Delyba

- Un comprimat filmat conține 50 mg de substanță activă delamanid.
- Celelalte componente sunt hipromeloza ftalat, povidonă, all-rac- α -tocoferol, celuloză microcristalină, glicolat de amidon sodic, carmeloză calcică, silicat coloidal hidratat, stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, macrogol 8000, dioxid de titan, talc, oxid de fier (E172).

Cum arată Delyba și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Delyba 50 mg au formă rotundă și culoare galbenă.

Delyba este furnizat în ambalaje conținând 40 sau 48 de comprimate filmate în blistere de aluminiu/aluminiu, sau în flacoane de sticlă fumurie cu 50 sau 300 de comprimate. Ambalajul de tip flacon conține elemente desicante pentru a menține comprimatele uscate. Vă rugăm să lăsați elementele în flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

BE

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

LT

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

BG

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

LU

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

CZ

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

HU

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

DK

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

MT

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

DE

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

NL

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente