

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Deltyba 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δελαμανίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Στρογγυλό, κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 11,7 mm, που φέρει χαραγμένες τις ενδείξεις «DLM» και «50» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Deltyba ενδείκνυται για χρήση ως μέρος κατάλληλου σχήματος συνδυασμού για πνευμονική πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg, όταν δεν μπορεί να συντεθεί διαφορετικά ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα για λόγους αντοχής ή ανεκτικότητας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες γραμμές για την κατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με δελαμανίδα θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση του πολυανθεκτικού μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*).

Η δελαμανίδα πρέπει πάντα να χορηγείται ως μέρος κατάλληλου σχήματος συνδυασμού για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η θεραπεία με κατάλληλο σχήμα συνδυασμού θα πρέπει να συνεχιστεί μετά τη συμπλήρωση της περιόδου θεραπείας με δελαμανίδα 24 εβδομάδων, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ.

Συνιστάται η δελαμανίδα να χορηγείται με άμεσα εποπτευόμενη θεραπεία [directly observed therapy (DOT)]

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες.

Ενήλικες και παιδιά

Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικός βάρος

- ≥ 30 έως < 50 kg: η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες
- ≥ 50 kg: η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες

Για ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 30 κιλών ανατρέξτε στην Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα διασπειρόμενα δισκία Delyba 25 mg.

Διάρκεια θεραπείας

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με δελαμανίδα είναι 24 εβδομάδες. Τα δεδομένα σχετικά με μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας είναι πολύ περιορισμένα. Όταν η θεραπεία με δελαμανίδα θεωρείται απαραίτητη πέραν των 24 εβδομάδων, για την επίτευξη ιαματικής θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μεγαλύτερης διάρκειας της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση της (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η δελαμανίδα δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Delyba σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 10 κιλών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η δελαμανίδα θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Λευκωματίνη ορού $< 2,8$ g/dL (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με λευκωματίνη ορού $\geq 2,8$ g/dL).
- Συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης για τη θεραπεία

- εξωπνευμονικής φυματίωσης (π.χ. κεντρικού νευρικού συστήματος, οστών)

- λοιμώξεων από στελέχη μυκοβακτηριδίου που είναι διαφορετικά από αυτά του συμπλέγματος μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης
- λανθάνουσας λοίμωξης με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης ως μέρος σχήματος συνδυασμού που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φαρμακοευαίσθητου μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.

Αντοχή στη δελαμανίδα

Η δελαμανίδα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε κατάλληλο σχήμα συνδυασμού για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης, όπως συνιστάται από τον ΠΟΥ για την πρόληψη της ανάπτυξης αντοχής στη δελαμανίδα.

Παρατεταμένο διάστημα QT

Παρατεταμένο διάστημα QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δελαμανίδα. Αυτή η παράταση αυξάνει βραδέως με την πάροδο του χρόνου κατά τις πρώτες 6 έως 10 εβδομάδες θεραπείας και παραμένει σταθερή μετά από αυτές. Η παράταση του QTc σχετίζεται πολύ στενά με τον μείζονα μεταβολίτη της δελαμανίδης, τον DM-6705. Η λευκωματίνη του πλάσματος και το CYP3A4 ρυθμίζουν το σχηματισμό και το μεταβολισμό του DM-6705 αντιστοίχως (βλ. Ειδικά θέματα παρακάτω).

Γενικές συστάσεις

Συνιστάται να λαμβάνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαία κατά την πλήρη πορεία της θεραπείας με δελαμανίδα. Εάν παρατηρηθεί QTcF > 500 ms είτε πριν από την πρώτη δόση δελαμανίδης ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δελαμανίδα, η θεραπεία με δελαμανίδα θα πρέπει είτε να μην αρχίσει είτε να σταματήσει. Εάν η διάρκεια του διαστήματος QTc υπερβαίνει τα 450/470 ms για άρρενες/θήλειες ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με δελαμανίδα, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πιο συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓτων. Συνιστάται, επίσης, οι ηλεκτρολύτες ορού, π.χ. κάλιο, να λαμβάνονται στην αρχή της θεραπείας και να διορθώνονται, εάν οι τιμές δεν είναι φυσιολογικές.

Ειδικά θέματα

Παράγοντες καρδιακού κινδύνου

Η θεραπεία με δελαμανίδα δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου, εκτός αν το δυνητικό όφελος της δελαμανίδης θεωρείται ότι υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε πολύ συχνή παρακολούθηση ΗΚΓσε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδα.

- Γνωστή συγγενής παράταση του διαστήματος QTc ή οποιαδήποτε κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι προκαλεί παράταση του διαστήματος QTc ή QTc > 500 ms.
- Ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας.
- Οποιοσδήποτε καρδιακές παθήσεις που προδιαθέτουν για αρρυθμία, όπως σοβαρή υπέρταση, αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (συμπεριλαμβανομένης υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας) ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδίως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.
- Λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QTc. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται (μεταξύ άλλων):
 - Αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, σοταλόλη).
 - Νευροληπτικά (π.χ. φαينوθειαζίνες, σερτινδόλη, σουλτοπρίδη, χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη ή θειοριδαζίνη), αντικαταθλιπτικοί παράγοντες.
 - Ορισμένοι αντιμικροβιακοί παράγοντες, όπως:
 - μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη)

- μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη χρήση με άλλες φθοριοκινολόνες)
- βεδακιλίνη
- αντιμυκητιασικοί παράγοντες τριαζόλης
- πενταμιδίνη
- σακουϊναβίρη
- Ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη).
- Ορισμένα ανθελονοσιακά με δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. αλοφαντρίνη, κινίνη, χλωροκίνη, αρτεσουνάτη/αμοδιακίνη, διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη).
- Σιζαπρίδη, δροπεριδόλη, δομπεριδόνη, μεπεριδίλη, διφεμανίλη, προμπουκόλη, λεβομεθαντύλη, μεθαδόνη, αλκαλοειδή της βίνκα, τριοξείδιο του αρσενικού.

Υπολευκωματιναιμία

Σε μια κλινική μελέτη, η παρουσία υπολευκωματιναιμίας σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc σε ασθενείς υπό θεραπεία με δελαμανίδη. Η δελαμανίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με λευκωματίνη < 2,8 g/dL (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς που ξεκινούν δελαμανίδη με λευκωματίνη ορού < 3,4 g/dL ή που εμφανίζουν μείωση της λευκωματίνης ορού σε αυτό το εύρος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να έχουν πολύ συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓτων σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4

Η συγχορήγηση δελαμανίδης με έναν ισχυρό αναστολέα CYP3A4 (λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) σχετίστηκε με 30% υψηλότερη έκθεση στον μεταβολίτη DM-6705, που έχει σχετιστεί με παράταση του διαστήματος QTc. Επομένως, εάν η συγχορήγηση δελαμανίδης με οποιονδήποτε ισχυρό αναστολέα CYP3A4 θεωρείται αναγκαία, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓτων σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

Συγχορήγηση δελαμανίδης με κινολόνες

Όλες οι παρατάσεις του διαστήματος QTcF πάνω από 60 ms σχετίστηκαν με ταυτόχρονη χρήση φθοριοκινολόνης. Επομένως, εάν η συγχορήγηση θεωρείται αναπόφευκτη για τη δημιουργία κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για πολυανθεκτική φυματίωση, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓτων σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Deltiba δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δε συνιστάται η χρήση της (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παράδοση αντίδραση στο φάρμακο

Έχουν αναφερθεί με το Deltiba περιπτώσεις παράδοξων αντιδράσεων στο φάρμακο (κλινική ή ακτινολογική επιδείνωση υφιστάμενων βλαβών ή εμφάνιση νέων βλαβών σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει προηγουμένως βελτίωση με κατάλληλη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία), μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι παράδοξες αντιδράσεις στο φάρμακο είναι συχνά παροδικές και δεν θα πρέπει να παρερμηνεύονται ως αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία. Εάν πιθανολογείται παράδοση ανταπόκριση, συνιστάται συνέχιση της προγραμματισμένης θεραπείας συνδυασμού και θα πρέπει να ξεκινήσει χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας για την καταστολή της υπερβολικής ανοσολογικής αντίδρασης, εφόσον κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.8).

Έκδοχα

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δελαμανίδα

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα κατέδειξαν μείωση της έκθεσης σε δελαμανίδα κατά έως 45% μετά από 15 ημέρες ταυτόχρονης χορήγησης του ισχυρού επαγωγέα κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (ριφαμπικίνη 300 mg ημερησίως) με δελαμανίδα (200 mg ημερησίως). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση στην έκθεση σε δελαμανίδα με τον ασθενή επαγωγέα εφαιβιρένζη, όταν χορηγήθηκε σε δόση 600 mg ημερησίως για 10 ημέρες σε συνδυασμό με δελαμανίδα 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα, η δελαμανίδα χορηγήθηκε μόνη της (100 mg δύο φορές την ημέρα), με τενοφοβίρη δισοπροξίλη (245 mg ημερησίως) ή λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg ημερησίως) για 14 ημέρες και με εφαιβιρένζη για 10 ημέρες (600 mg ημερησίως). Η έκθεση σε δελαμανίδα παρέμεινε αμετάβλητη (διαφορά < 25%) με τα φάρμακα κατά του HIV τενοφοβίρη δισοπροξίλη και εφαιβιρένζη, αλλά αυξήθηκε ελαφρά με τον συνδυασμό φαρμάκων κατά του HIV που περιέχουν λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.

Επιδράσεις της δελαμανίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε *in-vitro* μελέτες κατεδείχθη ότι η δελαμανίδα δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450.

Σε *in-vitro* μελέτες κατεδείχθη ότι η δελαμανίδα και οι μεταβολίτες δεν είχαν επίδραση στους μεταφορείς MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 και BSEP, σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 20 φορές μεγαλύτερες από τη C_{max} σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, επειδή οι συγκεντρώσεις στο έντερο μπορεί δυνητικά να είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτά τα πολλαπλάσια της C_{max} , υπάρχει η πιθανότητα η δελαμανίδα να έχει επίδραση σε αυτούς τους μεταφορείς.

Αντιφυματικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα, η δελαμανίδα χορηγήθηκε μόνη της (200 mg ημερησίως) και με ριφαμπικίνη/ισονιαζίδη/πυραζιναμίδα (300/720/1.800 mg ημερησίως) ή αιθαμβουτόλη (1.100 mg ημερησίως) για 15 ημέρες. Η έκθεση ταυτόχρονων αντιφυματικών φαρμάκων (ριφαμπικίνη [R]/ισονιαζίδη [H]/πυραζιναμίδα [Z]) δεν επηρεάστηκε. Η συγχορήγηση με δελαμανίδα αύξησε σημαντικά τις συγκεντρώσεις πλάσματος αιθαμβουτόλης σταθερής κατάστασης κατά περίπου 25%, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV

Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα, η δελαμανίδα χορηγήθηκε μόνη της (100 mg δύο φορές ημερησίως) και με τενοφοβίρη δισοπροξίλη (245 mg ημερησίως), λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg ημερησίως) για 14 ημέρες και με εφαιβιρένζη για 10 ημέρες (600 mg ημερησίως). Η δελαμανίδα που χορηγείται σε συνδυασμό με τα φάρμακα κατά του HIV, η τενοφοβίρη δισοπροξίλη, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη, δεν επηρέασαν την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα παράτασης του QTc

Απαιτείται προσοχή στη χρήση δελαμανίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με παράταση του QT (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση μοξιφλοξασίνης και

δελαμανίδης σε ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση δεν έχει μελετηθεί. Η μοξιφλοξασίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς υπό θεραπεία με δελαμανίδα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της δελαμανίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Delyba δεν συνιστάται κατά την περίοδο της κύησης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν κάποια μέθοδο αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολίτες της δελαμανίδης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση δελαμανίδης ή/και των μεταβολιτών της στο γάλα (για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Συνιστάται οι γυναίκες να μη θηλάζουν κατά τη θεραπεία με το Delyba.

Γονιμότητα

Το Delyba δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε άρρενα ή θήλεα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της δελαμανίδης στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Delyba αναμένεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα εάν εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες με δυνητική επίδραση στην ικανότητα εκτέλεσης αυτών των δραστηριοτήτων (π.χ. εάν η κεφαλαλγία είναι πολύ συχνή και ο τρόμος είναι συχνός).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σε ασθενείς υπό θεραπεία με δελαμανίδα σε συνδυασμό με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regime, OBR) (δηλ. συχνότητα εμφάνισης > 10%) είναι ναυτία (32,9%), έμετος (29,9%), κεφαλαλγία (28,4%), διαταραχές ύπνου (28,2%), ζάλη (22,4%), γαστρίτιδα (15,9%) και μειωμένη όρεξη (13,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών από το φάρμακο και οι συχνότητές τους βασίζονται στα αποτελέσματα από δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές και σε αυθόρμητες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορίες συχνότητας ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τη δελαμανίδα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα πολύ συχνές	Συχνότητα συχνές	Συχνότητα όχι συχνές	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	-	Υποθυρεοειδισμός ^α	-	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	-	-	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχές ύπνου ^β	Ψυχωσική διαταραχή ^γ Άγχος ^δ Κατάθλιψη ^ε Παραισθήσεις ^{στ}	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία ^ζ	Υπαισθησία Τρόμος	Λήθαργος	-
Καρδιακές διαταραχές	-	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού Κοιλιακές έκτακτες συστολές Αίσθημα παλμών	-	-
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	-	Ερεθισμός του λαιμού	-	-
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία Έμετος Γαστρίτιδα ^η	Δυσπεψία	-	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	-	Μυϊκή αδυναμία Μυϊκοί σπασμοί	-	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	-	Θωρακικό άλγος	-	Παράδοξη αντίδραση στο φάρμακο
Παρακλινικές εξετάσεις	-	Αυξημένη κορτιζόλη ^ι Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	-	-

Οι όροι των συμβάντων που αντιστοιχούν στην ίδια ιατρική έννοια ή κατάσταση έχουν ομαδοποιηθεί και αναφέρονται ως μία ενιαία ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, στον Πίνακα «Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τη δελαμανίδα». Οι προτιμώμενοι όροι που αναφέρονται επί του παρόντος στις διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές και συμβάλλουν στις σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, υποδεικνύονται μέσα σε παρένθεση, όπως παρατίθενται ακολούθως:

α. Υποθυρεοειδισμός (υποθυρεοειδισμός, πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός)

- β. Διαταραχές ύπνου (δυσκολία επέλευσης ύπνου, αϋπνία, διαταραχές ύπνου, εφιάλτης)
- γ. Ψυχωσική διαταραχή (οξεία ψύχωση, ψυχωσική διαταραχή, αντιδραστική ψύχωση, ψυχωσική διαταραχή επαγόμενη από ουσίες)
- δ. Άγχος (άγχος, αγχώδης διαταραχή, γενικευμένη αγχώδης διαταραχή)
- ε. Κατάθλιψη (διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση, καταθλιπτική διάθεση, κατάθλιψη, σοβαρή κατάθλιψη, μικτή αγχώδης και καταθλιπτική διαταραχή, επίμονη καταθλιπτική διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή καταθλιπτικού τύπου)
- στ. Παραισθήσεις (παραισθήσεις, ακουστικές παραισθήσεις, οπτικές παραισθήσεις, απτικές παραισθήσεις, μικτές παραισθήσεις, υπνοπομπικές παραισθήσεις, υπναγωγικές παραισθήσεις)
- ζ. Κεφαλαλγία (δυσφορία στο κεφάλι, κεφαλαλγία, ημικρανία, κεφαλαλγία λόγω ιγμορίτιδας, κεφαλαλγία τάσης, αγγειακή κεφαλαλγία)
- η. Γαστρίτιδα (χρόνια γαστρίτιδα, γαστρίτιδα, διαβρωτική γαστρίτιδα)
- ι. Αυξημένη κορτιζόλη (σύνδρομο Cushing, υπερβολική παραγωγή φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης, αυξημένη κορτιζόλη)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ

Σε ασθενείς που λάμβαναν συνολική ημερήσια δόση 200 mg δελαμανίδης, σε δοκιμές φάσης 2 και 3, οι μέσες διορθωμένες για εικονικό φάρμακο αυξήσεις σε QTcF από τη γραμμή βάσης κυμαίνονταν από 4,7 έως 7,6 ms στον 1 μήνα, και από 5,3 ms έως 12,1 ms στους 2 μήνες αντιστοίχως. Η συχνότητα εμφάνισης διαστήματος QTcF > 500 ms κυμαίνονταν από 0,6% (1/161) έως 2,1% (7/341) σε ασθενείς που λάμβαναν συνολική ημερήσια δόση 200 mg δελαμανίδης, σε σύγκριση με 0% (0/160) έως 1,2% (2/170) σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν OBR, ενώ η συχνότητα εμφάνισης αλλαγής του QTcF από τη γραμμή βάσης > 60 ms κυμαίνονταν από 3,1% (5/161) έως 10,3% (35/341) σε ασθενείς που λάμβαναν συνολική ημερήσια δόση 200 mg δελαμανίδης, σε σύγκριση με 0% (0/160) έως 7,1% (12/170) σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Αίσθημα παλμών

Για ασθενείς που λαμβάνουν δελαμανίδα + OBR στις φάσεις 2 και 3 των δοκιμών, η συχνότητα ήταν 7,9% (κατηγορία συχνότητας συχνή) σε σύγκριση με συχνότητα 6,7% σε ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο + OBR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει μιας μελέτης (βλ. παράγραφο 5.1) που πραγματοποιήθηκε σε 37 παιδιατρικούς ασθενείς 0 έως 17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδιες με αυτές που εμφανίζονται στους ενήλικες.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παραισθήσεων, κατά κύριο λόγο στον παιδιατρικό πληθυσμό, κατά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η εμφάνιση παραισθήσεων, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ήταν συχνή σε παιδιά (5,4%) και ενηλίκους (1%).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εφιαλτών, κατά κύριο λόγο στον παιδιατρικό πληθυσμό, κατά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας δελαμανίδης σε κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, πρόσθετα κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν 200 mg δύο φορές την ημέρα, δηλ. συνολικά 400 mg δελαμανίδης την ημέρα, το συνολικό προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμο με εκείνο των ασθενών που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα. Εν τούτοις, μερικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα και ο ρυθμός παράτασης του QT αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει άμεσα μέτρα για την απομάκρυνση της δελαμανίδης από το γαστρεντερικό και υποστηρικτική φροντίδα ανάλογα με τις ανάγκες. Θα πρέπει να εκτελείται συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκοβακτηριδιακά, αντιβιοτικά, φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης, κωδικός ATC: J04AK06.

Μηχανισμός δράσης

Ο φαρμακολογικός μηχανισμός δράσης της δελαμανίδης περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης των μερών του κυτταρικού τοιχώματος των μυκοβακτηρίων, του μεθοξυ-μυκολικού και του κετο-μυκολικού οξέος. Οι αναγνωρισμένοι μεταβολίτες της δελαμανίδης δεν παρουσιάζουν δράση κατά των μυκοβακτηρίων.

Δράση έναντι ειδικών παθογόνων

Η δελαμανίδα δεν έχει *in vitro* δράση έναντι βακτηριακών στελεχών διαφορετικών από τα μυκοβακτήρια.

Αντοχή

Η μετάλλαξη σε ένα από τα 5 γονίδια του συνενζύμου F420 προτείνεται ως ο μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής έναντι της δελαμανίδης σε μυκοβακτήρια. Σε μυκοβακτήρια, οι συχνότητες *in vitro* αυθόρμητης αντοχής στη δελαμανίδα ήταν παρόμοιες με εκείνες για ισονιαζίδη και ήταν υψηλότερες εκείνων για ριφαμπικίνη. Έχει τεκμηριωθεί ότι, κατά τη θεραπεία, προκύπτει αντοχή στη δελαμανίδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η δελαμανίδα δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή με κανένα από τα τρεχόντως χρησιμοποιούμενα αντιφυματικά φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από την πρετομανίδα. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει διασταυρούμενη αντοχή με την πρετομανίδα. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η δελαμανίδα και η πρετομανίδα ενεργοποιούνται μέσω της ίδιας οδού.

Ορια της δοκιμής ευαισθησίας

Τα ερμηνευτικά κριτήρια για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της δοκιμής ευαισθησίας έχουν θεσπιστεί από το *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) για την δελαμανίδα και παρατίθενται εδώ:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

Η δελαμανίδα αξιολογήθηκε μέσα από δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης. Οι αναλύσεις μετατροπής καλλιέργειας πτυέλων (SCC) πραγματοποιήθηκαν βάσει της τροποποιημένης πρόθεσης για θεραπεία πληθυσμού που περιλάμβανε ασθενείς με θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας στη γραμμή βάσης, και το απομονωμένο

παθογόνο ήταν ανθεκτικό τόσο στην ισονιαζίδη όσο και στη ριφαμπικίνη, δηλαδή είχαν πολυανθεκτική φυματίωση.

Στην πρώτη δοκιμή (Δοκιμή 204), οι 64 από τους 141 (45,4%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν 100 mg δελαμανίδης δις ημερησίως συν OBR, και οι 37 από τους 125 (29,6%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (PLC) συν OBR, πέτυχαν μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων εντός δύο μηνών (δηλαδή διακοπή της ανάπτυξης του *μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης* μέσα στους δύο πρώτους μήνες, η οποία διατηρήθηκε για ακόμα έναν μήνα) ($p = 0,0083$). Επίσης, βρέθηκε ότι το χρονικό διάστημα έως τη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων, για την ομάδα που ήταν τυχαιοποιημένη να λαμβάνει 100 mg δελαμανίδη δις ημερησίως, ήταν μικρότερο από αυτό για την ομάδα που ήταν τυχαιοποιημένη να λαμβάνει εικονικό φάρμακο συν OBR ($p = 0,0056$).

Στη δεύτερη δοκιμή (Δοκιμή 213), η δελαμανίδη χορηγούνταν από του στόματος σε δόσεις 100 mg δις ημερησίως, ως πρόσθετη θεραπεία σε μια OBR, επί 2 μήνες, ακολουθούμενη από θεραπεία με δόσεις 200 mg άπαξ ημερησίως επί 4 μήνες. Το μέσο χρονικό διάστημα έως τη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων ήταν 51 ημέρες στην ομάδα που λάμβανε δελαμανίδη συν OBR, σε σύγκριση με 57 ημέρες στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν OBR ($p = 0,0562$ με χρήση της στρωματοποιημένης τροποποίησης Peto-Peto του ελέγχου άθροισης βαθμών Wilcoxon του Gehan). Το ποσοστό των ασθενών που πετύχαιναν μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων μετά από την περίοδο θεραπείας 6 μηνών ήταν 87,6% (198/226) στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με δελαμανίδη συν OBR, σε σύγκριση με 86,1% (87/101) στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν OBR ($p = 0,7131$).

Όλες οι καλλιέργειες που έλειπαν μέχρι το χρονικό διάστημα της μετατροπής καλλιέργειας πτυέλων, εκλήφθηκε ότι ήταν θετικές καλλιέργειες κατά την κύρια ανάλυση. Πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις ευαισθησίας, μια ανάλυση μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης και μια ανάλυση που χρησιμοποιούσε μεθοδολογία «βιβλιοστάτη» (η οποία προϋπόθετε ότι η προηγούμενη και η επακόλουθη καλλιέργειες έπρεπε να είναι και οι δύο αρνητικές, προκειμένου να αποδώσουν ένα αρνητικό αποτέλεσμα, διαφορετικά αποδιδόταν ένα θετικό αποτέλεσμα). Και οι δύο κατέδειξαν μέσο χρονικό διάστημα μικρότερο κατά 13 ημέρες έως τη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων, στην ομάδα της δελαμανίδης συν OBR ($p = 0,0281$ για ανάλυση μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης και $p = 0,0052$ για «βιβλιοστάτη»).

Αντοχή στη δελαμανίδη (ορισμένη ως $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) παρατηρήθηκε στη γραμμή βάσης σε 2 από 316 ασθενείς της Δοκιμής 204 και σε 2 από 511 ασθενείς της Δοκιμής 213 (4 από 827 ασθενείς [0,48%]). Η αντοχή στη δελαμανίδη εκδηλώθηκε σε 4 από 341 ασθενείς (1,2%) που τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν δελαμανίδη για 6 μήνες στη Δοκιμή 213. Αυτοί οι τέσσερις ασθενείς λάμβαναν μόνο δύο ακόμη φαρμακευτικά προϊόντα επιπρόσθετα στη δελαμανίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δελαμανίδης, σε συνδυασμό με μια αγωγή υποβάθρου, αξιολογήθηκαν στη δοκιμή 242-12-232 (φαρμακοκινητική 10 ημερών), την οποία ακολούθησε η δοκιμή -233 (φαρμακοκινητική, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα). Και οι δύο δοκιμές ήταν μονού σκέλους, ανοιχτής επισημάνσης και περιλάμβαναν 37 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 4,55 έτη (από 0,78 έως 17,60 ετών), εκ των οποίων 25 (67,6%) ήταν ασιατικής καταγωγής και 19 ήταν κορίτσια.

Ο παιδιατρικός πληθυσμός χωρίστηκε σε τέσσερις ομάδες:

Ομάδα 1: 12 έως 17 ετών (7 ασθενείς). Ομάδα 2: 6 έως 11 ετών (6 ασθενείς). Ομάδα 3: 3 έως 5 ετών (12 ασθενείς). Ομάδα 4: 0 έως 2 ετών (12 ασθενείς). Η συνολική διάμεση γραμμή βάσης του σωματικού βάρους ήταν 19,5 κιλά. ενώ στις ομάδες 1, 2, 3 και 4 τα διάμεσα σωματικά βάρη ήταν 38,4, 25,1, 14,8 και 10,3 κιλά αντιστοίχως.

Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη ή πιθανή λοίμωξη πνευμονικής πολυανθεκτικής φυματίωσης και θα ολοκλήρωναν θεραπεία με δελαμανίδη σε συνδυασμό με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου, διάρκειας

26 εβδομάδων, την οποία θα ακολουθούσε θεραπεία μόνο με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου, σύμφωνα με τη σύσταση του ΠΟΥ. Οι ασθενείς στις ομάδες 1 και 2 έλαβαν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Η δόση δελαμανίδης στην ομάδα 1 ήταν 100 mg δύο φορές την ημέρα, ενώ στην ομάδα 2 ήταν 50 mg δύο φορές την ημέρα. Οι χορηγούμενες δόσεις ήταν υψηλότερες από τη δοσολογία βάσει του βάρους, η οποία συνιστάται επί του παρόντος για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι ασθενείς στις ομάδες 3 και 4 έλαβαν διασπειρόμενα δισκία. Αυτό το παιδιατρικό σκεύασμα δεν είναι βιοϊσοδύναμο με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Στους ασθενείς της ομάδας 3 χορηγήθηκαν 25 mg δύο φορές την ημέρα και στους ασθενείς της ομάδας 4 χορηγήθηκαν δόσεις από 10 mg δύο φορές την ημέρα έως 5 mg μία φορά την ημέρα, με βάση το σωματικό βάρος. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν στην ομάδα 4 ήταν χαμηλότερες από τη δοσολογία βάσει του βάρους, η οποία συνιστάται επί του παρόντος για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση στον πληθυσμό με βάση τα δεδομένα από τις δύο παιδιατρικές δοκιμές, προκειμένου να καθοριστούν οι δόσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίες θα παρείχαν μια έκθεση στη δελαμανίδα παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική πολυανθεκτική φυματίωση. Τα δεδομένα για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 10 κιλών ήταν πολύ περιορισμένα, προκειμένου να καθοριστούν δόσεις για τον εν λόγω παιδιατρικό πληθυσμό.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της δελαμανίδης βελτιώνεται κατά περίπου 2,7 φορές, όταν η χορήγηση γίνεται με ένα τυπικό γεύμα, σε σύγκριση με τις συνθήκες νηστείας. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα κορυφώνονται περίπου τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Κατανομή

Η δελαμανίδα δεσμεύεται ισχυρά σε όλες τις πρωτεΐνες πλάσματος με μια δέσμευση σε ολικές πρωτεΐνες $\geq 99,5\%$. Η δελαμανίδα έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (V_z/F 2.100 L).

Βιομετασχηματισμός

Η δελαμανίδα μεταβολίζεται κυρίως στο πλάσμα μέσω της λευκωματίνης και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Το πλήρες μεταβολικό προφίλ της δελαμανίδης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί και υπάρχει πιθανότητα αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων με άλλες συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές, εάν ανακαλυφθούν σημαντικοί άγνωστοι μεταβολίτες. Οι αναγνωρισμένοι μεταβολίτες δεν παρουσιάζουν δραστηριότητα κατά των μυκοβακτηρίων αλλά ορισμένοι συμβάλλουν στην παράταση του QTc, κυρίως ο DM-6705. Οι συγκεντρώσεις των αναγνωρισμένων μεταβολιτών αυξάνουν προοδευτικά σε σταθερή κατάσταση μετά από 6 έως 10 εβδομάδες.

Αποβολή

Η δελαμανίδα εξαφανίζεται από το πλάσμα με $t_{1/2}$ 30 έως 38 ώρες. Η δελαμανίδα δεν απεκκρίνεται στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση δελαμανίδης πλάσματος αυξάνει λιγότερο από αναλογικά με την αύξηση της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κατά τη θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση δελαμανίδης σε εφήβους και παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 κιλών (βλ. παράγραφο 4.2), ελήφθη παρόμοια έκθεση στο πλάσμα με τους ενήλικες.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Λιγότερο από το 5% μιας από του στόματος δόσης δελαμανίδης ανακτάται από τα ούρα. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($50 \text{ mL/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ mL/min}$) δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκθεση στη δελαμανίδα. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι γνωστό εάν η δελαμανίδα και οι μεταβολίτες της θα αφαιρεθούν σημαντικά με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η δελαμανίδα δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε κλινικές δοκιμές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης. Η δελαμανίδα ή/και οι μεταβολίτες της έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου hERG. Στο σκύλο, αφρώδη μακροφάγα παρατηρήθηκαν σε λεμφοειδή ιστό διαφόρων οργάνων, κατά τη διάρκεια μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Το εύρημα φάνηκε να είναι μερικώς αναστρέψιμο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε κονίκλους απεκάλυψαν ανασταλτική επίδραση της δελαμανίδης ή/και των μεταβολιτών της σε εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K πήξη του αίματος. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε κονίκλους, τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό παρατηρήθηκε σε τοξικές για τη μητέρα δοσολογίες. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση δελαμανίδης/μεταβολιτών στο μητρικό γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, η $C_{\max}$ για τη δελαμανίδα στο μητρικό γάλα ήταν τετραπλάσια από ό,τι στο αίμα. Σε μελέτες τοξικότητας για νεαρά άτομα που πραγματοποιήθηκαν σε επιμύες, όλα τα ευρήματα που σχετίζονταν με τη θεραπεία με δελαμανίδα ήταν αντίστοιχα με τα ευρήματα στα ενήλικα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Φθαλική υπομελλόζη

Ποβιδόνη

ρακεμική μορφή α-τοκοφερόλης

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου A)

Ασβεστιούχος καρμελλόζη

Κολλοειδές ένυδρο πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

Μονοϋδρική λακτόζη

Επικάλυψη υμενίου
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Διοξείδιο του τιτανίου
Ταλκ
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου:
48 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/875/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Φεβρουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Deltyba 25 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 25 mg δελαμανίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο

Στρογγυλό, λευκό έως υπόλευκο διασπειρόμενο δισκίο διαμέτρου 11 mm, που φέρει χαραγμένες τις ενδείξεις «DLM» και «25» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Deltyba ενδείκνυται για χρήση ως μέρος κατάλληλου σχήματος συνδυασμού για πνευμονική πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg, όταν δεν μπορεί να συντεθεί διαφορετικά ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα για λόγους αντοχής ή ανεκτικότητας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες γραμμές για την κατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με δελαμανίδα θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση του πολυανθεκτικού μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*).

Η δελαμανίδα πρέπει πάντα να χορηγείται ως μέρος κατάλληλου σχήματος συνδυασμού για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η θεραπεία με κατάλληλο σχήμα συνδυασμού θα πρέπει να συνεχιστεί μετά τη συμπλήρωση της περιόδου θεραπείας με δελαμανίδα 24 εβδομάδων, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ.

Συνιστάται η δελαμανίδα να χορηγείται με άμεσα εποπτευόμενη θεραπεία [directly observed therapy (DOT)]

Δοσολογία

Ενήλικες

Για ενήλικες ασθενείς συνιστάται η χρήση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Ανατρέξτε στην Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg.

Εφηβοι, παιδιά και βρέφη

Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικός βάρος

- ≥ 10 έως < 20 kg: η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες
- ≥ 20 έως < 30 kg: η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg κάθε πρωί και 25 mg κάθε βράδυ για 24 εβδομάδες

Για ασθενείς με σωματικό βάρος 30 κιλών ή μεγαλύτερο ανατρέξτε στην Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ηλικιωμένους. Για ενήλικες ασθενείς ανατρέξτε στην Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση της (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η δελαμανίδα δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Delyba σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 10 κιλών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η δελαμανίδα θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Τα διασπειρόμενα δισκία πρέπει να διασπείρονται σε νερό, με αναλογία 10 έως 15 ml για κάθε διασπειρόμενο δισκίο των 25 mg, και το σχεδόν λευκό αιώρημα που προκύπτει πρέπει να καταποθεί αμέσως. Στη συνέχεια, πρέπει να προστεθούν στο ποτήρι ή στην κούπα ακόμα 10 έως 15 ml νερού για κάθε διασπειρόμενο δισκίο, ώστε να διασφαλιστεί ότι θα διασπαρεί το τυχόν υπολειπόμενο εναίωρημα, το οποίο πρέπει επίσης να καταποθεί.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Λευκωματίνη ορού $< 2,8$ g/dL (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με λευκωματίνη ορού $\geq 2,8$ g/dL).
- Συγχρόνη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη θεραπεία με δελαμανίδη για πάνω από 24 διαδοχικές εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης για τη θεραπεία

- εξωπνευμονικής φυματίωσης (π.χ. κεντρικού νευρικού συστήματος, οστών)
- λοιμώξεων από στελέχη μυκοβακτηριδίου που είναι διαφορετικά από αυτά του συμπλέγματος μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης
- λανθάνουσας λοίμωξης με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης ως μέρος σχήματος συνδυασμού που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φαρμακοευαίσθητου μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.

Αντοχή στη δελαμανίδη

Η δελαμανίδη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε κατάλληλο σχήμα συνδυασμού για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης, όπως συνιστάται από τον ΠΟΥ για την πρόληψη της ανάπτυξης αντοχής στη δελαμανίδη.

Παρατεταμένο διάστημα QT

Παρατεταμένο διάστημα QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δελαμανίδη. Αυτή η παράταση αυξάνει βραδέως με την πάροδο του χρόνου κατά τις πρώτες 6 έως 10 εβδομάδες θεραπείας και παραμένει σταθερή μετά από αυτές. Η παράταση του QTc σχετίζεται πολύ στενά με τον μείζονα μεταβολίτη της δελαμανίδης, τον DM-6705. Η λευκωματίνη του πλάσματος και το CYP3A4 ρυθμίζουν το σχηματισμό και το μεταβολισμό του DM-6705 αντιστοίχως (βλ. Ειδικά θέματα παρακάτω).

Γενικές συστάσεις

Συνιστάται να λαμβάνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαία κατά την πλήρη πορεία της θεραπείας με δελαμανίδη. Εάν παρατηρηθεί QTcF > 500 ms είτε πριν από την πρώτη δόση δελαμανίδης ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δελαμανίδη, η θεραπεία με δελαμανίδη θα πρέπει είτε να μην αρχίσει είτε να σταματήσει. Εάν η διάρκεια του διαστήματος QTc υπερβαίνει τα 450/470 ms για άρρενες/θήλειες ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με δελαμανίδη, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πιο συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓ. Συνιστάται, επίσης, οι ηλεκτρολύτες ορού, π.χ. κάλιο, να λαμβάνονται στην αρχή της θεραπείας και να διορθώνονται εάν οι τιμές δεν είναι φυσιολογικές.

Ειδικά θέματα

Παράγοντες καρδιακού κινδύνου

Η θεραπεία με δελαμανίδη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου, εκτός αν το δυνητικό όφελος της δελαμανίδης θεωρείται ότι υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε πολύ συχνή παρακολούθηση ΗΚΓ σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

- Γνωστή συγγενής παράταση του διαστήματος QTc ή οποιαδήποτε κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι προκαλεί παράταση του διαστήματος QTc ή QTc > 500 ms.
- Ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας.
- Οποιοσδήποτε καρδιακές παθήσεις που προδιαθέτουν για αρρυθμία, όπως σοβαρή υπέρταση, αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (συμπεριλαμβανομένης υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας) ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδίως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία ή υπομαγνησισαιμία.
- Λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QTc. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται (μεταξύ άλλων):

- Αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, σοταλόλη).
- Νευροληπτικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, σερτινδόλη, σουλτοπρίδη, χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη ή θειοριδαζίνη), αντικαταθλιπτικοί παράγοντες.
- Ορισμένοι αντιμικροβιακοί παράγοντες, όπως:
 - μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη)
 - μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη χρήση με άλλες φθοριοκινολόνες)
 - βεδακιλίνη
 - αντιμυκητιασικοί παράγοντες τριαζόλης
 - πενταμιδίνη
 - σακουϊναβίρη
- Ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη).
- Ορισμένα ανθελονοσιακά με δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. αλοφαντρίνη, κινίνη, χλωροκίνη, αρτεσουνάτη/αμοδιακίνη, διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη).
- Σιζαπρίδη, δροπεριδόλη, δομπεριδόνη, μπεπριδίλη, διφεμανίλη, προμπουκόλη, λεβομεθαντύλη, μεθαδόνη, αλκαλοειδή της βίνκα, τριοξείδιο του αρσενικού.

Υπολευκωματιναιμία

Σε μια κλινική μελέτη, η παρουσία υπολευκωματιναιμίας σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc σε ασθενείς υπό θεραπεία με δελαμανίδη. Η δελαμανίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με λευκωματίνη < 2,8 g/dL (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς που ξεκινούν δελαμανίδη με λευκωματίνη ορού < 3,4 g/dL ή που εμφανίζουν μείωση της λευκωματίνης ορού σε αυτό το εύρος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να έχουν πολύ συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓ των σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4

Η συγχορήγηση δελαμανίδης με έναν ισχυρό αναστολέα CYP3A4 (λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) σχετίστηκε με 30% υψηλότερη έκθεση στον μεταβολίτη DM-6705, που έχει σχετιστεί με παράταση του διαστήματος QTc. Επομένως, εάν η συγχορήγηση δελαμανίδης με οποιονδήποτε ισχυρό αναστολέα CYP3A4 θεωρείται αναγκαία, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓ των σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

Συγχορήγηση δελαμανίδης με κινολόνες

Όλες οι παρατάσεις του διαστήματος QTcF πάνω από 60 ms σχετίστηκαν με ταυτόχρονη χρήση φθοριοκινολόνες. Επομένως, εάν η συγχορήγηση θεωρείται αναπόφευκτη για τη δημιουργία κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για πολυανθεκτική φυματίωση, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση των ΗΚΓ των σε όλη τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας με δελαμανίδη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Deltiba δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της δελαμανίδης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δε συνιστάται η χρήση της (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παράδοση αντίδραση στο φάρμακο

Έχουν αναφερθεί με το Deltiba περιπτώσεις παράδοξων αντιδράσεων στο φάρμακο (κλινική ή ακτινολογική επιδείνωση υφιστάμενων βλαβών ή εμφάνιση νέων βλαβών σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει προηγουμένως βελτίωση με κατάλληλη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία), μετά την

κυκλοφορία του προϊόντος. Οι παράδοξες αντιδράσεις στο φάρμακο είναι συχνά παροδικές και δεν θα πρέπει να παρερμηνεύονται ως αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία. Εάν πιθανολογείται παράδοξη ανταπόκριση, συνιστάται συνέχιση της προγραμματισμένης θεραπείας συνδυασμού και θα πρέπει να ξεκινήσει χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας για την καταστολή της υπερβολικής ανοσολογικής αντίδρασης, εφόσον κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δελαμανίδα

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα κατέδειξαν μείωση της έκθεσης σε δελαμανίδα κατά έως 45% μετά από 15 ημέρες ταυτόχρονης χορήγησης του ισχυρού επαγωγέα κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (ριφαμπικίνη 300 mg ημερησίως) με δελαμανίδα (200 mg ημερησίως). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση στην έκθεση σε δελαμανίδα με τον ασθενή επαγωγέα εφαιβιρένζη, όταν χορηγήθηκε σε δόση 600 mg ημερησίως για 10 ημέρες σε συνδυασμό με δελαμανίδα 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα, η δελαμανίδα χορηγήθηκε μόνη της (100 mg δύο φορές την ημέρα), με τενοφοβίρη δισοπροξίλη (245 mg ημερησίως) ή λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg ημερησίως) για 14 ημέρες και με εφαιβιρένζη για 10 ημέρες (600 mg ημερησίως). Η έκθεση σε δελαμανίδα παρέμεινε αμετάβλητη (διαφορά < 25%) με τα φάρμακα κατά του HIV τενοφοβίρη δισοπροξίλη και εφαιβιρένζη, αλλά αυξήθηκε ελαφρά με τον συνδυασμό φαρμάκων κατά του HIV που περιέχουν λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.

Επιδράσεις της δελαμανίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε in-vitro μελέτες κατεδείχθη ότι η δελαμανίδα δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450. Σε in-vitro μελέτες κατεδείχθη ότι η δελαμανίδα και οι μεταβολίτες δεν είχαν επίδραση στους μεταφορείς MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 και BSEP, σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 20 φορές μεγαλύτερες από τη C_{max} σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, επειδή οι συγκεντρώσεις στο έντερο μπορεί δυνητικά να είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτά τα πολλαπλάσια της C_{max} , υπάρχει η πιθανότητα η δελαμανίδα να έχει επίδραση σε αυτούς τους μεταφορείς.

Αντιφυματικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα, η δελαμανίδα χορηγήθηκε μόνη της (200 mg ημερησίως) και με ριφαμπικίνη/ισονιαζίδη/πυραζιναμίδα (300/720/1.800 mg ημερησίως) ή αιθαμβουτόλη (1.100 mg ημερησίως) για 15 ημέρες. Η έκθεση ταυτόχρονων αντιφυματικών φαρμάκων (ριφαμπικίνη [R]/ισονιαζίδη [H]/πυραζιναμίδα [Z]) δεν επηρεάστηκε. Η συγχορήγηση με δελαμανίδα αύξησε σημαντικά τις συγκεντρώσεις πλάσματος αιθαμβουτόλης σταθερής κατάστασης κατά περίπου 25%, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV

Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα, η δελαμανίδα χορηγήθηκε μόνη της (100 mg δύο φορές ημερησίως) και με τενοφοβίρη δισοπροξίλη (245 mg ημερησίως), λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg ημερησίως) για 14 ημέρες και με εφαιβιρένζη για 10 ημέρες (600 mg ημερησίως). Η δελαμανίδα που χορηγείται σε συνδυασμό με τα φάρμακα κατά του HIV, η τενοφοβίρη δισοπροξίλη, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη, δεν επηρέασαν την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα παράτασης του QTc

Απαιτείται προσοχή στη χρήση δελαμανίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με παράταση του QT (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση μοξιφλοξασίνης και

δελαμανίδης σε ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση δεν έχει μελετηθεί. Η μοξιφλοξασίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς υπό θεραπεία με δελαμανίδα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της δελαμανίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Delyba δεν συνιστάται κατά την περίοδο της κύησης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν κάποια μέθοδο αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολίτες της δελαμανίδης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση δελαμανίδης ή/και των μεταβολιτών της στο γάλα (για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνίδια/βρέφη. Συνιστάται οι γυναίκες να μη θηλάζουν κατά τη θεραπεία με το Delyba.

Γονιμότητα

Το Delyba δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε άρρενα ή θήλεα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της δελαμανίδης στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Delyba αναμένεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα εάν εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες με δυνητική επίδραση στην ικανότητα εκτέλεσης αυτών των δραστηριοτήτων (π.χ. εάν η κεφαλαλγία είναι πολύ συχνή και ο τρόμος είναι συχνός).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου σε ασθενείς υπό θεραπεία με δελαμανίδα σε συνδυασμό με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regime, OBR) (δηλ. συχνότητα εμφάνισης > 10%) είναι ναυτία (32,9%), έμετος (29,9%), κεφαλαλγία (28,4%), διαταραχές ύπνου (28,2%), ζάλη (22,4%), γαστρίτιδα (15,9%) και μειωμένη όρεξη (13,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών από το φάρμακο και οι συχνότητές τους βασίζονται στα αποτελέσματα από δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές και σε αυθόρμητες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορίες συχνότητας ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τη δελαμανίδη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα πολύ συχνές	Συχνότητα συχνές	Συχνότητα όχι συχνές	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	-	Υποθυρεοειδισμός ^α	-	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	-	-	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχές ύπνου ^β	Ψυχωσική διαταραχή ^γ Άγχος ^δ Κατάθλιψη ^ε Παραισθήσεις ^{στ}	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία ^ζ	Υπαισθησία Τρόμος	Λήθαργος	-
Καρδιακές διαταραχές	-	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού Κοιλιακές έκτακτες συστολές Αίσθημα παλμών	-	-
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	-	Ερεθισμός του λαιμού	-	-
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία Έμετος Γαστρίτιδα ^η	Δυσπεψία	-	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	-	Μυϊκή αδυναμία Μυϊκοί σπασμοί	-	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	-	Θωρακικό άλγος	-	Παράδοξη αντίδραση στο φάρμακο
Παρακλινικές εξετάσεις	-	Αυξημένη κορτιζόλη ^ι Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	-	-

Οι όροι των συμβάντων που αντιστοιχούν στην ίδια ιατρική έννοια ή κατάσταση έχουν ομαδοποιηθεί και αναφέρονται ως μία ενιαία ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, στον Πίνακα «Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τη δελαμανίδη». Οι προτιμώμενοι όροι που αναφέρονται επί του παρόντος στις διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές και συμβάλλουν στις σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, υποδεικνύονται μέσα σε παρένθεση, όπως παρατίθενται ακολούθως:

α. Υποθυρεοειδισμός (υποθυρεοειδισμός, πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός)

- β. Διαταραχές ύπνου (δυσκολία επέλευσης ύπνου, αϋπνία, διαταραχές ύπνου, εφιάλτης)
- γ. Ψυχωσική διαταραχή (οξεία ψύχωση, ψυχωσική διαταραχή, αντιδραστική ψύχωση, ψυχωσική διαταραχή επαγόμενη από ουσίες)
- δ. Άγχος (άγχος, αγχώδης διαταραχή, γενικευμένη αγχώδης διαταραχή)
- ε. Κατάθλιψη (διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση, καταθλιπτική διάθεση, κατάθλιψη, σοβαρή κατάθλιψη, μικτή αγχώδης και καταθλιπτική διαταραχή, επίμονη καταθλιπτική διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή καταθλιπτικού τύπου)
- στ. Παραισθήσεις (παραισθήσεις, ακουστικές παραισθήσεις, οπτικές παραισθήσεις, απτικές παραισθήσεις, μικτές παραισθήσεις, υπνοπομπικές παραισθήσεις, υπναγωγικές παραισθήσεις)
- ζ. Κεφαλαλγία (δυσφορία στο κεφάλι, κεφαλαλγία, ημικρανία, κεφαλαλγία λόγω ιγμορίτιδας, κεφαλαλγία τάσης, αγγειακή κεφαλαλγία)
- η. Γαστρίτιδα (χρόνια γαστρίτιδα, γαστρίτιδα, διαβρωτική γαστρίτιδα)
- ι. Αυξημένη κορτιζόλη (σύνδρομο Cushing, υπερβολική παραγωγή φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης, αυξημένη κορτιζόλη)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ

Σε ασθενείς που λάμβαναν συνολική ημερήσια δόση 200 mg δελαμανίδης, σε δοκιμές φάσης 2 και 3, οι μέσες διορθωμένες για εικονικό φάρμακο αυξήσεις σε QTcF από τη γραμμή βάσης κυμαίνονταν από 4,7 έως 7,6 ms στον 1 μήνα, και από 5,3 ms έως 12,1 ms στους 2 μήνες αντιστοίχως. Η συχνότητα εμφάνισης διαστήματος QTcF > 500 ms κυμαίνονταν από 0,6% (1/161) έως 2,1% (7/341) σε ασθενείς που λάμβαναν συνολική ημερήσια δόση 200 mg δελαμανίδης, σε σύγκριση με 0% (0/160) έως 1,2% (2/170) σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν OBR, ενώ η συχνότητα εμφάνισης αλλαγής του QTcF από τη γραμμή βάσης > 60 ms κυμαίνονταν από 3,1% (5/161) έως 10,3% (35/341) σε ασθενείς που λάμβαναν συνολική ημερήσια δόση 200 mg δελαμανίδης, σε σύγκριση με 0% (0/160) έως 7,1% (12/170) σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Αίσθημα παλμών

Για ασθενείς που λαμβάνουν δελαμανίδα + OBR στις φάσεις 2 και 3 των δοκιμών, η συχνότητα ήταν 7,9% (κατηγορία συχνότητας συχνή) σε σύγκριση με συχνότητα 6,7% σε ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο + OBR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει μιας μελέτης (βλ. παράγραφο 5.1) που πραγματοποιήθηκε σε 37 παιδιατρικούς ασθενείς 0 έως 17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδιες με αυτές που εμφανίζονται στους ενήλικες.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παραισθήσεων, κατά κύριο λόγο στον παιδιατρικό πληθυσμό, κατά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η εμφάνιση παραισθήσεων, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ήταν συχνή σε παιδιά (5,4%) και ενηλίκους (1%).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εφιαλτών, κατά κύριο λόγο στον παιδιατρικό πληθυσμό, κατά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας δελαμανίδης σε κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, πρόσθετα κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν 200 mg δύο φορές την ημέρα, δηλ. συνολικά 400 mg δελαμανίδης την ημέρα, το συνολικό προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμο με εκείνο των ασθενών που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα. Εν τούτοις, μερικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα και ο ρυθμός παράτασης του QT αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει άμεσα μέτρα για την απομάκρυνση της δελαμανίδης από το γαστρεντερικό και υποστηρικτική φροντίδα ανάλογα με τις ανάγκες. Θα πρέπει να εκτελείται συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκοβακτηριδιακά, αντιβιοτικά, φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης, κωδικός ATC: J04AK06.

Μηχανισμός δράσης

Ο φαρμακολογικός μηχανισμός δράσης της δελαμανίδης περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης των μερών του κυτταρικού τοιχώματος των μυκοβακτηρίων, του μεθοξυ-μυκολικού και του κετο-μυκολικού οξέος. Οι αναγνωρισμένοι μεταβολίτες της δελαμανίδης δεν παρουσιάζουν δράση κατά των μυκοβακτηρίων.

Δράση έναντι ειδικών παθογόνων

Η δελαμανίδα δεν έχει *in vitro* δράση έναντι βακτηριακών στελεχών διαφορετικών από τα μυκοβακτήρια.

Αντοχή

Η μετάλλαξη σε ένα από τα 5 γονίδια του συνενζύμου F420 προτείνεται ως ο μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής έναντι της δελαμανίδης σε μυκοβακτήρια. Σε μυκοβακτήρια, οι συχνότερες *in vitro* αυθόρμητης αντοχής στη δελαμανίδα ήταν παρόμοιες με εκείνες για ισονιαζίδη και ήταν υψηλότερες εκείνων για ριφαμπικίνη. Έχει τεκμηριωθεί ότι, κατά τη θεραπεία, προκύπτει αντοχή στη δελαμανίδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η δελαμανίδα δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή με κανένα από τα τρεχόντως χρησιμοποιούμενα αντιφυματικά φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από την πρετομανίδα. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει διασταυρούμενη αντοχή με την πρετομανίδα. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η δελαμανίδα και η πρετομανίδα ενεργοποιούνται μέσω της ίδιας οδού.

Ορια της δοκιμής ευαισθησίας

Τα ερμηνευτικά κριτήρια για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της δοκιμής ευαισθησίας έχουν θεσπιστεί από το *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) για την δελαμανίδα και παρατίθενται εδώ:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

Η δελαμανίδα αξιολογήθηκε μέσα από δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης. Οι αναλύσεις μετατροπής καλλιέργειας πτυέλων (SCC) πραγματοποιήθηκαν βάσει της τροποποιημένης πρόθεσης για θεραπεία πληθυσμού που περιλάμβανε ασθενείς με θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας στη γραμμή βάσης, και το απομονωμένο

παθογόνο ήταν ανθεκτικό τόσο στην ισονιαζίδη όσο και στη ριφαμπικίνη, δηλαδή είχαν πολυανθεκτική φυματίωση.

Στην πρώτη δοκιμή (Δοκιμή 204), οι 64 από τους 141 (45,4%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν 100 mg δελαμανίδης δις ημερησίως συν OBR, και οι 37 από τους 125 (29,6%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (PLC) συν OBR, πέτυχαν μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων εντός δύο μηνών (δηλαδή διακοπή της ανάπτυξης του *μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης* μέσα στους δύο πρώτους μήνες, η οποία διατηρήθηκε για ακόμα έναν μήνα) ($p = 0,0083$). Επίσης, βρέθηκε ότι το χρονικό διάστημα έως τη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων, για την ομάδα που ήταν τυχαιοποιημένη να λαμβάνει 100 mg δελαμανίδη δις ημερησίως, ήταν μικρότερο από αυτό για την ομάδα που ήταν τυχαιοποιημένη να λαμβάνει εικονικό φάρμακο συν OBR ($p = 0,0056$).

Στη δεύτερη δοκιμή (Δοκιμή 213), η δελαμανίδη χορηγούνταν από του στόματος σε δόσεις 100 mg δις ημερησίως, ως πρόσθετη θεραπεία σε μια OBR, επί 2 μήνες, ακολουθούμενη από θεραπεία με δόσεις 200 mg άπαξ ημερησίως επί 4 μήνες. Το μέσο χρονικό διάστημα έως τη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων ήταν 51 ημέρες στην ομάδα που λάμβανε δελαμανίδη συν OBR, σε σύγκριση με 57 ημέρες στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν OBR ($p = 0,0562$ με χρήση της στρωματοποιημένης τροποποίησης Peto-Peto του ελέγχου άθροισης βαθμών Wilcoxon του Gehan). Το ποσοστό των ασθενών που πετύχαιναν μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων μετά από την περίοδο θεραπείας 6 μηνών ήταν 87,6% (198/226) στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με δελαμανίδη συν OBR, σε σύγκριση με 86,1% (87/101) στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν OBR ($p = 0,7131$).

Όλες οι καλλιέργειες που έλειπαν μέχρι το χρονικό διάστημα της μετατροπής καλλιέργειας πτυέλων, εκλήφθηκε ότι ήταν θετικές καλλιέργειες κατά την κύρια ανάλυση. Πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις ευαισθησίας, μια ανάλυση μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης και μια ανάλυση που χρησιμοποιούσε μεθοδολογία «βιβλιοστάτη» (η οποία προϋπόθετε ότι η προηγούμενη και η επακόλουθη καλλιέργειες έπρεπε να είναι και οι δύο αρνητικές, προκειμένου να αποδώσουν ένα αρνητικό αποτέλεσμα, διαφορετικά αποδιδόταν ένα θετικό αποτέλεσμα). Και οι δύο κατέδειξαν μέσο χρονικό διάστημα μικρότερο κατά 13 ημέρες έως τη μετατροπή καλλιέργειας πτυέλων, στην ομάδα της δελαμανίδης συν OBR ($p = 0,0281$ για ανάλυση μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης και $p = 0,0052$ για «βιβλιοστάτη»).

Αντοχή στη δελαμανίδη (ορισμένη ως $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) παρατηρήθηκε στη γραμμή βάσης σε 2 από 316 ασθενείς της Δοκιμής 204 και σε 2 από 511 ασθενείς της Δοκιμής 213 (4 από 827 ασθενείς [0,48%]). Η αντοχή στη δελαμανίδη εκδηλώθηκε σε 4 από 341 ασθενείς (1,2%) που τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν δελαμανίδη για 6 μήνες στη Δοκιμή 213. Αυτοί οι τέσσερις ασθενείς λάμβαναν μόνο δύο ακόμη φαρμακευτικά προϊόντα επιπρόσθετα στη δελαμανίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δελαμανίδης, σε συνδυασμό με μια αγωγή υποβάθρου, αξιολογήθηκαν στη δοκιμή 242-12-232 (φαρμακοκινητική 10 ημερών), την οποία ακολούθησε η δοκιμή -233 (φαρμακοκινητική, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα). Και οι δύο δοκιμές ήταν μονού σκέλους, ανοιχτής επισημάνσης και περιλάμβαναν 37 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 4,55 έτη (από 0,78 έως 17,60 ετών), εκ των οποίων 25 (67,6%) ήταν ασιατικής καταγωγής και 19 ήταν κορίτσια.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες:

Ομάδα 1: 12 έως 17 ετών (7 ασθενείς). Ομάδα 2: 6 έως 11 ετών (6 ασθενείς). Ομάδα 3: 3 έως 5 ετών (12 ασθενείς). Ομάδα 4: 0 έως 2 ετών (12 ασθενείς). Η συνολική διάμεση γραμμή βάσης του σωματικού βάρους ήταν 19,5 κιλά. ενώ στις ομάδες 1, 2, 3 και 4 τα διάμεσα σωματικά βάρη ήταν 38,4, 25,1, 14,8 και 10,3 κιλά αντιστοίχως.

Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη ή πιθανή λοίμωξη πνευμονικής πολυανθεκτικής φυματίωσης και θα ολοκλήρωναν θεραπεία με δελαμανίδη σε συνδυασμό με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου, διάρκειας

26 εβδομάδων, την οποία θα ακολουθούσε θεραπεία μόνο με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου, σύμφωνα με τη σύσταση του ΠΟΥ. Οι ασθενείς στις ομάδες 1 και 2 έλαβαν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Η δόση δελαμανίδης στην ομάδα 1 ήταν 100 mg δύο φορές την ημέρα, ενώ στην ομάδα 2 ήταν 50 mg δύο φορές την ημέρα. Οι χορηγούμενες δόσεις ήταν υψηλότερες από τη δοσολογία βάσει του βάρους, η οποία συνιστάται επί του παρόντος για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι ασθενείς στις ομάδες 3 και 4 έλαβαν διασπειρόμενα δισκία. Αυτό το παιδιατρικό σκεύασμα δεν είναι βιοϊσοδύναμο με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Στους ασθενείς της ομάδας 3 χορηγήθηκαν 25 mg δύο φορές την ημέρα και στους ασθενείς της ομάδας 4 χορηγήθηκαν δόσεις από 10 mg δύο φορές την ημέρα έως 5 mg μία φορά την ημέρα, με βάση το σωματικό βάρος. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν στην ομάδα 4 ήταν χαμηλότερες από τη δοσολογία βάσει του βάρους, η οποία συνιστάται επί του παρόντος για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση στον πληθυσμό με βάση τα δεδομένα από τις δύο παιδιατρικές δοκιμές, προκειμένου να καθοριστούν οι δόσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίες θα παρείχαν μια έκθεση στη δελαμανίδα παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική πολυανθεκτική φυματίωση. Τα δεδομένα για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 10 κιλών ήταν πολύ περιορισμένα, προκειμένου να καθοριστούν δόσεις για τον εν λόγω παιδιατρικό πληθυσμό.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της δελαμανίδης βελτιώνεται κατά περίπου 2,7 φορές, όταν η χορήγηση γίνεται με ένα τυπικό γεύμα, σε σύγκριση με τις συνθήκες νηστείας. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα κορυφώνονται περίπου πέντε ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Κατανομή

Η δελαμανίδα δεσμεύεται ισχυρά σε όλες τις πρωτεΐνες πλάσματος με μια δέσμευση σε ολικές πρωτεΐνες $\geq 99,5\%$. Η δελαμανίδα έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (V_z/F 2.100 L).

Βιομετασχηματισμός

Η δελαμανίδα μεταβολίζεται κυρίως στο πλάσμα μέσω της λευκωματίνης και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Το πλήρες μεταβολικό προφίλ της δελαμανίδης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί και υπάρχει πιθανότητα αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων με άλλες συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές, εάν ανακαλυφθούν σημαντικοί άγνωστοι μεταβολίτες. Οι αναγνωρισμένοι μεταβολίτες δεν παρουσιάζουν δραστηριότητα κατά των μυκοβακτηρίων αλλά ορισμένοι συμβάλλουν στην παράταση του QTc, κυρίως ο DM-6705. Οι συγκεντρώσεις των αναγνωρισμένων μεταβολιτών αυξάνουν προοδευτικά σε σταθερή κατάσταση μετά από 6 έως 10 εβδομάδες.

Αποβολή

Η δελαμανίδα εξαφανίζεται από το πλάσμα με $t_{1/2}$ 30 έως 38 ώρες. Η δελαμανίδα δεν απεκκρίνεται στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση δελαμανίδης πλάσματος αυξάνει λιγότερο από αναλογικά με την αύξηση της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κατά τη θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση δελαμανίδης σε εφήβους και παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 κιλών (βλ. παράγραφο 4.2), ελήφθη παρόμοια έκθεση στο πλάσμα με τους ενήλικες.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Λιγότερο από το 5% μιας από του στόματος δόσης δελαμανίδης ανακτάται από τα ούρα. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($50 \text{ mL/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ mL/min}$) δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκθεση στη δελαμανίδα. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι γνωστό εάν η δελαμανίδα και οι μεταβολίτες της θα αφαιρεθούν σημαντικά με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η δελαμανίδα δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε κλινικές δοκιμές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης. Η δελαμανίδα ή/και οι μεταβολίτες της έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου hERG. Στο σκύλο, αφρώδη μακροφάγα παρατηρήθηκαν σε λεμφοειδή ιστό διαφόρων οργάνων, κατά τη διάρκεια μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Το εύρημα φάνηκε να είναι μερικώς αναστρέψιμο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε κονίκλους απεκάλυψαν ανασταλτική επίδραση της δελαμανίδης ή/και των μεταβολιτών της σε εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K πήξη του αίματος. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε κονίκλους, τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό παρατηρήθηκε σε τοξικές για τη μητέρα δοσολογίες. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση δελαμανίδης/μεταβολιτών στο μητρικό γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, η $C_{\max}$ για τη δελαμανίδα στο μητρικό γάλα ήταν τετραπλάσια από ό,τι στο αίμα. Σε μελέτες τοξικότητας για νεαρά άτομα που πραγματοποιήθηκαν σε επιμύες, όλα τα ευρήματα που σχετίζονταν με τη θεραπεία με δελαμανίδα ήταν αντίστοιχα με τα ευρήματα στα ενήλικα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φθαλική υπρομελλόζη
Ποβιδόνη (K-25)
ρακεμική μορφή α τοκοφερόλης
Μαννιτόλη
Κροσποβιδόνη
Σουκραλόζη
Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Cherry micron OT-22685
Στεατικό ασβέστιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου:
48 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/875/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Φεβρουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Με σκοπό την περαιτέρω διερεύνηση της χρήσης της δελαμανίδης σε διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη όπως και την ασφάλεια, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα δεδομένα της μελέτης endTB που διατίθενται δημόσια (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), μιας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης δοκιμής Φάσης ΙΙΙ σε ενηλίκους και εφήβους με πολυανθεκτική φυματίωση, που διεξάγεται από τους Γιατρούς Χωρίς Σύνορα, μαζί με μια ανάλυση με βάση το συμφωνημένο σχέδιο στατιστικής ανάλυσης και τα αποτελέσματα από τη μελέτη BEAT-TB που διεξάγεται από τη Wits Health Consortium, τα οποία διατίθενται δημόσια.	Q3 2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Deltyba 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δελαμανίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: 50 mg δελαμανίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

48 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/875/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Deltyba 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλες (Αλουμίνιο/αλουμίνιο)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Deltyba 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δελαμανίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

OTSUKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Delyba 25 mg διασπειρόμενα δισκία
δελαμανίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 25 mg δελαμανίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

48 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/875/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Delyba 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλες (Αλουμίνιο/αλουμίνιο)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Deltyba 25 mg διασπειρόμενα δισκία
δελαμανίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

OTSUKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Deltyba 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δελαμανίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Deltyba και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Deltyba
3. Πώς να πάρετε το Deltyba
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Deltyba
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Deltyba και ποια είναι η χρήση του

Το Deltyba περιέχει τη δραστική ουσία δελαμανίδη, ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία της φυματίωσης στον πνεύμονα που προκαλείται από βακτήρια που δεν φονεύονται από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Το Deltyba χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 κιλών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Deltyba

Μην πάρετε το Deltyba

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δελαμανίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα που αυξάνουν τη δράση ενός ορισμένου ηπατικού ενζύμου που αποκαλείται «CYP450 3A4» [π.χ. καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την αποτροπή επιληπτικών κρίσεων)].

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Deltyba.

Πριν ξεκινήσετε τη λήψη του Delyba και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας χρησιμοποιώντας ένα μηχάνημα ΗΚΓτος (ηλεκτροκαρδιογραφήματος), δηλ. ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να εκτελέσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη συγκέντρωση ορισμένων μετάλλων και πρωτεϊνών που είναι σημαντικά για τη λειτουργία της καρδιάς σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- έχετε μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης, καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα.
- σας έχει γίνει γνωστό ότι έχετε καρδιακά προβλήματα, για παράδειγμα αργό καρδιακό ρυθμό.(βραδυκαρδία) ή έχετε ιστορικό καρδιακής προσβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου).
- έχετε μια πάθηση που καλείται συγγενές σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT ή οποιαδήποτε σοβαρή καρδιακή πάθηση ή προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό.
- έχετε ηπατική νόσο ή σοβαρή νεφρική νόσο.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο:

- εάν επανεμφανιστούν ή επιδεινωθούν τα συμπτώματα της φυματίωσης (βλ. παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παιδιά και έφηβοι

Το Delyba δεν είναι κατάλληλο για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 10 κιλών, γιατί δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα γι' αυτούς τους ασθενείς ώστε να καθοριστούν οι σωστές δόσεις.

Άλλα φάρμακα και Delyba

Ενημερώστε τον γιατρό σας

- εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.
 - σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπιση του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, σοταλόλη).
 - σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα για τη θεραπεία ψυχώσεων (π.χ. φαινοθειαζίνες, σερτινδόλη, σουλτοπρίδη, χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη ή θειοριδαζίνη) ή της κατάθλιψης.
 - εάν λαμβάνετε ορισμένα αντιμικροβιακά φάρμακα (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξασίνη, βεδακιλίνη ή πενταμιδίνη).
 - εάν λαμβάνετε αντιμυκητιασικά φάρμακα τριαζόλης (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη).
 - εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργικών αντιδράσεων (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη).
 - εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της ελονοσίας (π.χ. αλοφαντρίνη, κινίνη, χλωροκινίνη, αρτεσουνάτη/αμοδιακίνη, διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη).
 - εάν λαμβάνετε οτιδήποτε από τα ακόλουθα: σιζαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών διαταραχών), δροπεριδόλη (που χρησιμοποιείται κατά του εμετού και της ημικρανίας), δομπεριδόνη (που χρησιμοποιείται κατά της ναυτίας και του εμετού), διφεμανίλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών διαταραχών ή υπερβολικής εφίδρωσης), προμπουκόλη (μειώνει το επίπεδο χοληστερόλης στην κυκλοφορία του αίματος), λεβομεθαντόλη ή μεθαδόνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή), αλκαλοειδή της βίνκα (αντικαρκινικά φάρμακα) ή τριοξειδίο του αρσενικού (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λευχαιμίας).
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα για τον HIV που περιέχουν λοπιναβίρη/ριτοναβίρη ή σακουϊναβίρη.
- Ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επικίνδυνων μεταβολών του καρδιακού ρυθμού.

Κύηση και θηλασμός

Το Delyba μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Δεν συνιστάται συνήθως για χρήση κατά την κύηση.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα ζυγίσει τα οφέλη για εσάς έναντι των κινδύνων για το παιδί σας από τη λήψη του Delyba ενόσω είστε έγκυος. Δεν είναι γνωστό εάν η δελαμανίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη θεραπεία με το Delyba.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Delyba αναμένεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά σας για συγκέντρωση και αντίδραση, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη.

Αν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με αυτόν, πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Delyba

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, είναι:

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά με σωματικό βάρος 50 κιλών ή μεγαλύτερο: δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg που λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) για 24 εβδομάδες. Παιδιά με σωματικό βάρος 30 κιλών ή μεγαλύτερο, αλλά μικρότερο των 50 κιλών: ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 50 mg που λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες.

Για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 30 κιλών ανατρέξτε στο φυλλάδιο οδηγιών χρήσης για τα διασπειρόμενα δισκία Delyba 25 mg.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 εβδομάδων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα. Καταπιείτε τα δισκία με νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Delyba από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από τη συνταγογραφηθείσα δόση σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή το τοπικό νοσοκομείο.

Θυμηθείτε να πάρετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου, έτσι ώστε να είναι σαφές το τι πήρατε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Delyba

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και συνεχίστε όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Delyba

ΜΗ σταματήσετε να παίρνετε τα δισκία εκτός αν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε. Η πολύ πρόωγη διακοπή μπορεί να επιτρέψει στα βακτήρια να ανανήσουν και να γίνουν ανθεκτικά στη δελαμανίδη.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους) σε κλινικές μελέτες με το Delyba ήταν:

- Μειωμένη όρεξη
- Διαταραγμένος ύπνος, συμπεριλαμβανομένων εφιαλτών*
- Αίσθημα ζάλης
- Αίσθημα ασθενείας (ναυτία)
- Πονοκέφαλος
- Ερεθισμός στο στομάχι (γαστρίτιδα)
- Εμετός

*Οι περιπτώσεις αναφέρθηκαν κατά κύριο λόγο σε παιδιά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους) σε κλινικές μελέτες με το Delyba ήταν:

- Πόνος στο στήθος
- Μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένος (υποθυρεοειδισμός)
- Προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό με τάσεις για λιποθυμία, ζάλη και αίσθημα παλμών (παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- Κατάθλιψη
- Άγχος
- Παραισθήσεις (να βλέπεις, να ακούς ή να νιώθεις πράγματα που δεν υπάρχουν)*
- Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού)
- Δυσπεψία
- Ακανόνιστοι καρδιακοί χτύποι (κοιλιακές έκτακτες συστολές)
- Μυϊκή αδυναμία
- Μυϊκοί σπασμοί
- Μούδιασμα, μειωμένη αίσθηση στα χέρια ή/και στα πόδια (υπαισθησία)
- Έντονοι καρδιακοί χτύποι (αίσθημα παλμών)
- Αύξηση του επιπέδου κορτιζόλης στο αίμα
- Τρέμουλο (συχνά στα χέρια) (τρόμος)
- Σημάδια ψύχωσης: απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, όπως το να ακούς φωνές ή να βλέπεις πράγματα που δεν υπάρχουν
- Ερεθισμός στον λαιμό

*Οι περιπτώσεις αναφέρθηκαν κατά κύριο λόγο σε παιδιά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν όχι συχνά (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους) σε κλινικές μελέτες με το Delyba ήταν:

- Απώλεια ενέργειας (λήθαργος)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη χρήση του Delyba: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Παράδοξες αντιδράσεις στο φάρμακο (τα συμπτώματα της φυματίωσης μπορεί να υποτροπιάσουν ή μπορεί να εμφανιστούν νέα συμπτώματα μετά την αρχική βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Delyba

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή τη συσκευασία κυψέλης μετά την ένδειξη «EXP:». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχουν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg

- Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg της δραστικής ουσίας δελαμανίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι φθαλική υπρομελλόζη, ποβιδόνη, ρακεμική μορφή α-τοκοφερόλης, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, ασβεστιούχος καρμελλόζη, κολλοειδές ένυδρο πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο, μονοένυδρη λακτόζη, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, διοξείδιο του τιτανίου, ταλκ, οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Delyba 50 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg είναι στρογγυλά και κίτρινα.

Το Delyba διατίθεται σε συσκευασίες των 48 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Γερμανία

Τηλ: +49 (0)89 206020 500

Παρασκευαστής:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

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

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

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel. +40 37 1530 850

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

CY

Otsuka Novel Products GmbH

Τηλ: +49 (0)89 206020 500

SE

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

LV

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Deltyba 25 mg διασπειρόμενα δισκία δελαμανίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Deltyba και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Deltyba
3. Πώς να πάρετε το Deltyba
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Deltyba
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Deltyba και ποια είναι η χρήση του

Το Deltyba περιέχει τη δραστική ουσία δελαμανίδη, ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία της φυματίωσης στον πνεύμονα που προκαλείται από βακτήρια που δεν φονεύονται από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Το Deltyba χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 κιλών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Deltyba

Μην πάρετε το Deltyba

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δελαμανίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα που ανξάνουν τη δράση ενός ορισμένου ηπατικού ενζύμου που αποκαλείται «CYP450 3A4» [π.χ. καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την αποτροπή επιληπτικών κρίσεων)].

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Deltyba.

Πριν ξεκινήσετε τη λήψη του Delyba και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας χρησιμοποιώντας ένα μηχάνημα ΗΚΓτος (ηλεκτροκαρδιογραφήματος), δηλ. ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να εκτελέσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη συγκέντρωση ορισμένων μετάλλων και πρωτεϊνών που είναι σημαντικά για τη λειτουργία της καρδιάς σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- έχετε μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης, καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα.
- σας έχει γίνει γνωστό ότι έχετε καρδιακά προβλήματα, για παράδειγμα αργό καρδιακό ρυθμό.(βραδυκαρδία) ή έχετε ιστορικό καρδιακής προσβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου).
- έχετε μια πάθηση που καλείται συγγενές σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT ή οποιαδήποτε σοβαρή καρδιακή πάθηση ή προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό.
- έχετε ηπατική νόσο ή σοβαρή νεφρική νόσο.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο:

- εάν επανεμφανιστούν ή επιδεινωθούν τα συμπτώματα της φυματίωσης (βλ. παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παιδιά και έφηβοι

Το Delyba δεν είναι κατάλληλο για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 10 κιλών, γιατί δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα γι' αυτούς τους ασθενείς ώστε να καθοριστούν οι σωστές δόσεις.

Άλλα φάρμακα και Delyba

Ενημερώστε τον γιατρό σας

- εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.
 - σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπιση του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, σοταλόλη).
 - σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα για τη θεραπεία ψυχώσεων (π.χ. φαινοθειαζίνες, σερτινδόλη, σουλτοπρίδη, χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη ή θειοριδαζίνη) ή της κατάθλιψης.
 - εάν λαμβάνετε ορισμένα αντιμικροβιακά φάρμακα (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξασίνη, βεδακιλίνη ή πενταμιδίνη).
 - εάν λαμβάνετε αντιμυκητιασικά φάρμακα τριαζόλης (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη).
 - εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργικών αντιδράσεων (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη).
 - εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της ελονοσίας (π.χ. αλοφαντρίνη, κινίνη, χλωροκινίνη, αρτεσουνάτη/αμοδιακίνη, διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη).
 - εάν λαμβάνετε οτιδήποτε από τα ακόλουθα: σιζαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών διαταραχών), δροπεριδόλη (που χρησιμοποιείται κατά του εμετού και της ημικρανίας), δομπεριδόνη (που χρησιμοποιείται κατά της ναυτίας και του εμετού), διφεμανίλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών διαταραχών ή υπερβολικής εφίδρωσης), προμπουκόλη (μειώνει το επίπεδο χοληστερόλης στην κυκλοφορία του αίματος), λεβομεθαντόλη ή μεθαδόνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή), αλκαλοειδή της βίνκα (αντικαρκινικά φάρμακα) ή τριοξειδίο του αρσενικού (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λευχαιμίας).
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα για τον HIV που περιέχουν λοπιναβίρη/ριτοναβίρη ή σακουϊναβίρη.
- Ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επικίνδυνων μεταβολών του καρδιακού ρυθμού.

Κύηση και θηλασμός

Το Delyba μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Δεν συνιστάται συνήθως για χρήση κατά την κύηση.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα ζυγίσει τα οφέλη για εσάς έναντι των κινδύνων για το παιδί σας από τη λήψη του Delyba ενόσω είστε έγκυος. Δεν είναι γνωστό εάν η δελαμανίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη θεραπεία με το Delyba.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Delyba αναμένεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά σας για συγκέντρωση και αντίδραση, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Delyba

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, είναι:

Παιδιά με σωματικό βάρος 20 κιλών ή μεγαλύτερο, αλλά μικρότερο των 30 κιλών: δύο διασπειρόμενα δισκία των 25 mg το πρωί και ένα διασπειρόμενο δισκίο των 25 mg το βράδυ για 24 εβδομάδες.

Παιδιά με σωματικό βάρος 10 κιλών ή μεγαλύτερο, αλλά μικρότερο των 20 κιλών: ένα διασπειρόμενο δισκίο των 25 mg το πρωί και ένα διασπειρόμενο δισκίο των 25 mg το βράδυ για 24 εβδομάδες.

Για παιδιά με σωματικό βάρος 30 κιλών ή μεγαλύτερο ανατρέξτε στο φυλλάδιο οδηγιών χρήσης για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Delyba 50 mg.

Τα διασπειρόμενα δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα.

Βάλτε τα διασπειρόμενα δισκία των 25 mg σε ένα ποτήρι ή κούπα. Ρίξτε μέσα στο ποτήρι ή την κούπα 10 έως 15 ml νερού (περίπου μία κουταλιά της σούπας) για κάθε διασπειρόμενο δισκίο των 25 mg. Περιμένετε μέχρι τα διασπειρόμενα δισκία να διαλυθούν τελείως (περίπου 30 δευτερόλεπτα) και περιδινήστε απαλά για να δημιουργηθεί ένα ομοιογενές εναιώρημα. Το σχεδόν λευκό εναιώρημα που προκύπτει πρέπει να καταποθεί αμέσως. Στη συνέχεια, προσθέστε στο ποτήρι ή στην κούπα ακόμα 10 έως 15 ml νερού (περίπου μία κουταλιά της σούπας) για κάθε διασπειρόμενο δισκίο των 25 mg και περιδινήστε απαλά, ώστε να διασφαλίσετε ότι θα διασπαρθεί το τυχόν υπολειπόμενο εναιώρημα, και το εναιώρημα που θα προκύψει πρέπει επίσης να το καταπιείτε αμέσως.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Delyba από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από τη συνταγογραφηθείσα δόση σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή το τοπικό νοσοκομείο.

Θυμηθείτε να πάρετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου, έτσι ώστε να είναι σαφές το τι πήρατε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Delyba

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και συνεχίστε όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Delyba

ΜΗ σταματήσετε να παίρνετε τα δισκία εκτός αν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε. Η πολύ πρόωγη διακοπή μπορεί να επιτρέψει στα βακτήρια να ανανήσουν και να γίνουν ανθεκτικά στη δελαμανίδα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους) σε κλινικές μελέτες με το Deltiba ήταν:

- Μειωμένη όρεξη
- Διαταραγμένος ύπνος, συμπεριλαμβανομένων εφιαλτών*
- Αίσθημα ζάλης
- Αίσθημα ασθενείας (ναυτία)
- Πονοκέφαλος
- Ερεθισμός στο στομάχι (γαστρίτιδα)
- Εμετός

*Οι περιπτώσεις αναφέρθηκαν κατά κύριο λόγο σε παιδιά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους) σε κλινικές μελέτες με το Deltiba ήταν:

- Πόνος στο στήθος
- Μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένος (υποθυρεοειδισμός)
- Προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό με τάσεις για λιποθυμία, ζάλη και αίσθημα παλμών (παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- Κατάθλιψη
- Άγχος
- Παραισθήσεις (να βλέπεις, να ακούς ή να νιώθεις πράγματα που δεν υπάρχουν)*
- Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού)
- Δυσπεψία
- Ακανόνιστοι καρδιακοί χτύποι (κοιλιακές έκτακτες συστολές)
- Μυϊκή αδυναμία
- Μυϊκοί σπασμοί
- Μούδιασμα, μειωμένη αίσθηση στα χέρια ή/και στα πόδια (υπαισθησία)
- Έντονοι καρδιακοί χτύποι (αίσθημα παλμών)
- Αύξηση του επιπέδου κορτιζόλης στο αίμα
- Τρέμουλο (συχνά στα χέρια) (τρόμος)
- Σημάδια ψύχωσης: απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, όπως το να ακούς φωνές ή να βλέπεις πράγματα που δεν υπάρχουν
- Ερεθισμός στον λαιμό

*Οι περιπτώσεις αναφέρθηκαν κατά κύριο λόγο σε παιδιά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν όχι συχνά (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους) σε κλινικές μελέτες με το Deltiba ήταν:

- Απώλεια ενέργειας (λήθαργος)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη χρήση του Deltiba: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Παράδοξες αντιδράσεις στο φάρμακο (τα συμπτώματα της φυματίωσης μπορεί να υποτροπιάσουν ή μπορεί να εμφανιστούν νέα συμπτώματα μετά την αρχική βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Delyba

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή τη συσκευασία κυψέλης μετά την ένδειξη «EXP:». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχουν τα διασπειρόμενα δισκία Delyba 25 mg

- Ένα διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 25 mg της δραστικής ουσίας δελαμανίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι φθαλική υπομελλόζη, ποβιδόνη (K-25), ρακεμική μορφή α-τοκοφερόλης, μαννιτόλη, κροσποβιδόνη, σουκραλόζη, κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου, cherry micron OT-22685, στεατικό ασβέστιο.

Εμφάνιση των διασπειρόμενων δισκίων Delyba 25 mg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα διασπειρόμενα δισκία Delyba 25 mg είναι στρογγυλά και λευκά έως υπόλευκα.

Το Delyba διατίθεται σε συσκευασίες των 48 διασπειρόμενων δισκίων σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Γερμανία

Τηλ: +49 (0)89 206020 500

Παρασκευαστής:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

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

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

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel. +40 37 1530 850

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

CY

Otsuka Novel Products GmbH

Τηλ: +49 (0)89 206020 500

SE

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

LV

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.