

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af delamaníði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Kringlótt, gul, filmuhúðuð tafla, 11,7 mm í þvermál, þrykkt með „DLM“ og „50“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Delyba er ætlað til notkunar sem hluti af viðeigandi samsettri meðferð við lungnaberklum hjá fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum, með a.m.k. 10 kg líkamsþyngd, af völdum fjölonæmra baktería (MDR-TB) þegar önnur meðferð er ekki möguleg vegna ónæmis eða þolanleika (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Tillit skal tekið til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð fjölonæmra *Mycobacterium tuberculosis* baktería eiga að hefja meðferð með delamaníði og hafa eftirlit með henni.

Delamaníð verður alltaf að gefa sem hluta af viðeigandi samsettri meðferð við berklum sem eru fjölonæmir fyrir lyfjum (MDR-TB) (sjá kafla 4.4 og 5.1). Viðeigandi samsettri meðferð skal haldið áfram að lokinni 24 vikna meðferð með delamaníði samkvæmt leiðbeiningum WHO.

Mælt er með að delamaníð sé gefið með lyfjainntöku undir beinu eftirliti (directly observed therapy, DOT).

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 100 mg tvisvar á dag í 24 vikur.

Unglingar og börn

Unglingar og börn með líkamsþyngd sem nemur

- ≥ 30 til < 50 kg: ráðlagður skammtur er 50 mg tvisvar á dag í 24 vikur.
- ≥ 50 kg: ráðlagður skammtur er 100 mg tvisvar á dag í 24 vikur.

Fyrir sjúklinga með minni líkamsþyngd en 30 kg, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Delyba 25 mg dreifitöflur. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er talið nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun delamaníðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og er notkun þess ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er talið nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með delamaníði hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Delyba hjá börnum sem vega minna en 10 kg. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Delamaníð á að taka með mat.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Albúmín í sermi $< 2,8$ g/dl (sjá upplýsingar um notkun hjá sjúklingum með albúmín í sermi $\geq 2,8$ g/dl í kafla 4.4).
- Samhliða gjöf lyfja sem eru öflugir virkjar á CYP3A4 (t.d. karbamasepín).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki liggja fyrir nein gögn um meðferð með delamaníði sem varir lengur en 24 vikur samfellt (sjá kafla 4.2).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun delamaníðs til meðferðar á

- berklasýkingu utan lungna (t.d. í miðtaugakerfi eða beinum)
- sýkingum af völdum annarra mýkóbakteríutegunda en af flokki *M. tuberculosis*
- duldum sýkingum af völdum *M. tuberculosis*.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun delamaníðs sem hluta af samsettri meðferð við lyfjanæmum *M. tuberculosis*.

Ónæmi fyrir delamaníði

Delamaníð má einungis nota í viðeigandi samsettri meðferð á berklum sem eru fjölónæmir fyrir lyfjum samkvæmt leiðbeiningum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO), svo koma megi í veg fyrir að fram komi ónæmi fyrir delamaníði.

QT lenging

QT lenging hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá delamaníð. Þessi lenging eykst hægt með tímanum fyrstu 6 til 10 vikur meðferðar og er stöðug eftir það. QTc lenging er náið tengd helsta umbrotsefni delamaníðs, DM-6705. Albúmín í plasma stjórnar myndun DM-6705 og CYP3A4 umbrotum þess (sjá kaflann „Til sérstakrar athugunar“ hér fyrir neðan).

Almennar ráðleggingar

Ráðlagt er að taka hjartarafrit (ECG) áður en meðferð er hafin og mánaðarlega meðan á fullri meðferð með delamaníði stendur. Ef vart verður við QTcF >500 msek, annaðhvort fyrir fyrsta skammt af delamaníði eða meðan á delamaníðmeðferð stendur, á annaðhvort að hætta við að hefja meðferð með delamaníði eða stöðva hana. Ef QTc-bilið fer yfir 450 msek hjá körlum eða 470 msek hjá konum meðan á meðferð með delamaníði stendur ætti að taka hjartarafrit oft. Einnig er ráðlagt að mæla blóðsölt í sermi, t.d. kalíum, við upphaf meðferðar og leiðréttu þau ef um frávík er að ræða.

Til sérstakrar athugunar

Áhættuþættir tengdir hjarta

Ekki skal hefja meðferð með delamaníði hjá sjúklingum með eftirfarandi áhættuþætti nema hugsanlegur ávinningur delamaníðs sé talinn meiri en möguleg áhætta. Taka skal mjög tíð hjartarafrit hjá slíkum sjúklingum allan meðferðartímann.

- Þekkt meðfædd lenging á QTc-bili eða annað klínískt ástand sem þekkt er að lengi QTc-bilið eða QTc > 500 msek
- Saga um hjartsláttartruflanir með einkennum eða klínískt marktækan hægtakt.
- Kvillar sem auka hættu á hjartsláttartruflunum, s.s. alvarlegur háþrýstingur, þykkun vinstri slegils (þ.m.t. ofvaxtarhjärtavöðvakvilli) eða hjartabilun ásamt minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils.
- Blóðsaltatrufun, einkum blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun eða magnesíumskortur í blóði.
- Notkun lyfja sem þekkt er að hafa QTc-lengjandi áhrif. Þau eru meðal annars (en takmarkast ekki við):
 - Lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. amíóðarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbutilíð, prókaínamíð, kínidín, hýdrókínidín, sótalól).
 - Sefandi lyf (t.d. fenótíasín, sertindól, súltópríð, klórprómasín, halóperidól, mesórídazín, pímosíð eða tíórídazín), þunglyndislyf.
 - Viss sýklalyf, þ.m.t.:
 - makrólíðar (t.d. erytrómýsín, klaritrómýsín)
 - moxífloxasín, sparfloxasín (sjá kafla 4.4 varðandi notkun með öðrum flúorókínólónum)
 - bedaquilín
 - tríazol sveppalyf
 - pentamídín
 - sakvínavír
 - Viss andhistamín sem ekki hafa slævandi virkni (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín).
 - Viss malaríulyf sem kunna að hafa QT-lengjandi áhrif (t.d. halofantrín, kínín, klórókínín, artesúnat/amódíakín, tvíhýdróartemisinín/píperakín).
- Cisapríð, dróperidól, domperidón, bepridil, dífemaníl, próbúkól, levómetadýl, metadón, vinka alkalóíðar og arsenik þríoxíð.

Blóðalbúmínlækkun

Í klínískri rannsókn tengdist blóðalbúmínlækkun aukinni hættu á lengingu QTc-bilsins hjá sjúklingum sem fengu delamaníð. Albúmín < 2,8 g/dl er frábending fyrir delamaníð meðferð (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem hefja meðferð með delamaníði á meðan gildi albúmíns í sermi er < 3,4 g/dl eða það lækkar niður að þeim mörkum meðan á meðferð stendur, skulu fara mjög oft í hjartarafrit allan meðferðartímann.

Samhliða lyfjagjöf með öflugum CYP3A4 hemlum

Samhliða lyfjagjöf delamaníðs og öflugs CYP3A4 hemils (lópínavír/rítónavír) tengdist 30 % hærri útsetningu fyrir umbrotsefninu DM-6705, sem hefur verið tengt við lengingu QTc-bils. Því er mælt með mjög tíðum hjartarafritum allan meðferðartímann, ef samhliða lyfjagjöf delamaníðs og öflugs CYP3A4 hemils er talin nauðsynleg.

Samhliða lyfjagjöf delamaníðs og kínólóna

Öll tilfelli lengingar QTcF yfir 60 msek tengdust samhliða notkun flúórókínólóna. Ef samhliða lyfjagjöf er talin óhjákvæmileg til að setja saman fullnægjandi meðferð við fjölonæmum berklum er því mælt með mjög tíðum hjartarafritum allan meðferðartímann.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með Delyba hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun delamaníðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og er notkun þess ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjálparefni

Delyba filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á delamaníð

Sýtókróm P450 3A4 virkjar

Klínískar rannsóknir á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum gáfu til kynna að drægi úr útsetningu fyrir delamaníði um allt að 45% eftir 15 daga samhliða gjöf öflugs virkja sýtókróms P450 (CYP) 3A4 (rífampísín 300 mg á dag) og delamaníðs (200 mg á dag). Ekki varð vart við neina klínískt marktæka lækun á útsetningu fyrir delamaníði þegar 600 mg af slaka virkjanum efavírenz voru gefin á dag í 10 daga samhliða 100 mg af delamaníði tvisvar á dag.

Lyf við HIV-sýkingu

Í klínískum rannsóknum á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum var delamaníð gefið eitt sér (100 mg tvisvar á dag) og með tenófóvír dísóproxíli (245 mg á dag) eða lópínavír/rítónavíri (400/100 mg á dag) í 14 daga og með efavírenzi í 10 daga (600 mg á dag). Útsetning fyrir delamaníði var óbreytt (< 25% munur) með lyfjunum tenófóvír dísóproxíli og efavírenzi við HIV-sýkingu, en hún jókst lítils háttar með samsettum lyfjum við HIV-sýkingu sem innihéldu lópínavír/rítónavír.

Áhrif delamaníðs á önnur lyf

In vitro rannsóknir sýndu að delamaníð hamlar ekki CYP450 samsætuensímum.

In vitro rannsóknir sýndu að delamaníð og umbrotsefni þess höfðu engin áhrif á ferjurnar MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP við styrk sem nemur u.þ.b. 5- til 20-földum styrk C_{max} við jafnvægi. Þar sem styrkur í meltingarfærum getur mögulega verið hærri en þessi margfeldi C_{max} er þó hugsanlegt að delamaníð hafi áhrif á þessar ferjur.

Berklalyf

Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum var delamaníð gefið eitt sér (200 mg á dag) og með rífampísíni/ísóníasíði/pýrazínamiði (300/720/1.800 mg á dag) eða etambútóli (1.100 mg á dag) í 15 daga. Útsetning fyrir berklalyfjum sem gefin voru samhliða (rífampísíni

[R]/ísóníazíði [H]/ pýrazínamíði [Z] breyttist ekki. Þegar etambútól var gefið samhliða delamaníði jókst plasmabættni þess fyrrnefnda í jafnvægi um u.þ.b. 25%. Klínískt vægi þessa er óþekkt.

Lyf við HIV-sýkingu

Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum var delamaníð gefið eitt sér (100 mg tvisvar á dag) og tenófóvír dísóproxíl (245 mg á dag), lópínavír/rítónavír (400/100 mg á dag) í 14 daga og með efavírenzi í 10 daga (600 mg á dag). Þegar delamaníð var gefið ásamt lyfjunum tenófóvír dísóproxíli, lópínavír/rítónavíri og efavírenzi við HIV-sýkingu, hafði það ekki áhrif á útsetninguna fyrir þessum lyfjum.

Lyf sem geta lengt QTc

Fara verður varlega í að nota delamaníð hjá sjúklingum sem eru þegar á lyfjum sem tengjast QT-lengingu (sjá kafla 4.4). Samhliða gjöf moxífloxasíns og delamaníðs hjá sjúklingum með berkla sem eru fjölonæmir fyrir lyfjum hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er mælt með notkun moxífloxasíns hjá sjúklingum sem fá delamaníð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun delamaníðs á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Deltyba er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort delamaníð/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfshvörf og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að delamaníð/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur ættu ekki að gefa brjóst meðan á meðferð með Deltyba stendur.

Frjósemi

Deltyba hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhrif delamaníðs á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gert er ráð fyrir að Deltyba hafi væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skal ráða sjúklingum frá akstri eða notkun véla ef þeir finna fyrir einhverjum aukaverkunum sem gætu haft áhrif á hæfni til að sinna slíkri starfsemi (t.d. er höfuðverkur mjög algengur og skjálfti algengur).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggissnið

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu delamaníð + bestu grunnmeðferð (þ.e. tíðni > 10 %) eru ógleði (32,9 %), uppköst (29,9 %), höfuðverkur (28,4 %), svefnraskanir og -truflanir (28,2 %), sundl (22,4 %), magabólga (15,9 %) og minnkuð matarlyst (13,1 %).

Tafla þar sem aukaverkanir eru taldar upp

Listinn yfir aukaverkanir og tíðni er byggður á niðurstöðum úr 2 tvíblindum klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar í eftirfarandi tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$

til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanir taldar upp fyrst.

Tafla: Aukaverkanir af völdum delamaníðs

Flokkun eftir líffærum	Tíðni mjög algengar	Tíðni algengar	Tíðni sjaldgæfar
Innkirtlar	-	Skjaldvakabrestur ^a	-
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	-	-
Geðræn vandamál	Svefnraskanir og -truflanir ^b	Sturlun ^c Kvíði ^d Þunglyndi ^e Ofskynjun ^f	-
Taugakerfi	Svimi Höfuðverkur ^g	Minnkað húðskyn Skjálfti	Svefnhöfgi
Hjarta	-	Gátta-slegla rof af fyrstu gráðu Aukaslög frá sleglum Hjartsláttarónot	-
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	-	Ertung í hálsi	-
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Magabólga ^h	Meltingartruflanir	-
Stoðkerfi og stoðvefur	-	Vöðvaslappleiki Vöðvakrampar	-
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	-	Verkur fyrir brjósti	-
Rannsóknaniðurstöður	-	Hækkað kortisól ⁱ QT-lenging á hjartarafriti	-

Hugtök sem lýsa sama læknisfræðilega hugtaki eða sjúkdómi voru flokkuð saman og tilkynnt sem stök aukaverkun í töflunni „Aukaverkanir af völdum delamaníðs“. Þau hugtök sem voru tilkynnt í tvíblindum klínískum rannsóknum og falla undir tiltekna aukaverkun koma fram í sviga hér á eftir:

- Skjaldvakabrestur (vanvirki í skjaldkirtli, frumkomin vanstarfsemi skjaldkirtils)
- Svefnröskun og -truflanir (erfiðleikar við að sofna, svefnleysi, svefnröskun)
- Sturlun (brátt geðrof, geðrof, geðlægðarviðbragð, geðrof af völdum eiturlyfja)
- Kvíði (kvíði, kvíðaröskun, almenn kvíðaröskun)
- Þunglyndi (aðlögunarröskun með geðdeyfð, geðdeyfð, þunglyndi, alvarlegt þunglyndi, kvíði og þunglyndi, varanlegt þunglyndi, geðhvarfaklofi af þunglyndisgerð)
- Ofskynjanir (ofskynjanir, heyrnarofskynjanir, sjónrænar ofskynjanir, snertiofskynjanir, blandaðar ofskynjanir, svefnrofaskynvilla, svefnrofaofskynjanir)
- Höfuðverkur (ópægindi í höfði, höfuðverkur, mígreni, ennisholuhöfuðverkur, þrýstingshöfuðverkur, æðahöfuðverkur)
- Magabólga (langvinn magabólga, magabólga, magabólga með fleiðri)
- Hækkað kortisól (Cushings-heilkenni, barksteraofverkun, hækkað kortisól)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lenging á QT-bili í hjartarafriti

Hjá sjúklingum sem fengu heildardagsskammt sem nam 200 mg af delamaníði í 2. og 3. stigs rannsóknum var meðalaukning á grunnildi QTcF, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu á bilinu 4,7 – 7,6 ms eftir 1 mánuð og 5,3 ms – 12,1 ms eftir 2 mánuði, í þessari röð. Nýgengi QTcF bils sem nam > 500 ms var á bilinu 0,6 % (1/161) – 2,1% (7/341) hjá sjúklingum sem fengu 200 mg heildardagsskammt af delamaníði samanborið við 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) hjá sjúklingum sem

fengu lyfleysu + bestu grunnmeðferð, en nýgengi breytingar frá grunnildi QTcF sem nam > 60 ms var á bilinu 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) hjá sjúklingum sem fengu 200 mg heildardagsskammt af delamaníði samanborið við 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjartsláttarónot

Hjá sjúklingum sem fengu delamaníð + bestu grunnmeðferð í 2. og 3. stigs rannsóknum var tíðnin 7,9% (tíðni algeng) samanborið við 6,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + bestu grunnmeðferð.

Börn

Byggt á rannsókn (sjá kafla 5.1) á 37 börnum á aldrinum 0-17 ára má búast við sömu tíðni, gerð og alvarleika aukaverkana hjá börnum og hjá fullorðnum.

Greint hefur verið frá tilvikum ofskynjunar, einkum hjá börnum eftir markaðssetningu. Nýgengi ofskynjunar í klínískum prófunum var algengt hjá börnum (5,4%) og fullorðnum (1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur orðið vart við nein tilvik ofskömmunar delamaníðs í klínískum rannsóknum. Þó sýndu klínískar viðbótarupplýsingar að hjá sjúklingum sem fengu 200 mg tvisvar á dag, þ.e. alls 400 mg af delamaníði á dag, er heildaröyggissnið sambærilegt við það sem gengur og gerist hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti sem nemur 100 mg tvisvar á dag. Þrátt fyrir það varð vart við hærri tíðni sumra aukaverkana og tíðni QT lengingar jókst í réttu hlutfalli við skammta. Meðferð við ofskömmun á að taka til tafarlausra ráðstafana við að fjarlægja delamaníð úr meltingarvegi og stuðningsumönnunar eins og þurfa þykir. Fylgjast á gaumgæfilega með hjartarafriti.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn mýkóbakteríum, berklalyf, ATC-flokkur: J04AK06

Verkunarháttur

Lyfjafræðilegur verkunarháttur delamaníðs felur í sér hindrun á myndun metoxýmýkólsýru og ketómýkólsýru, sem eru byggingareiningar frumveggjar mýkóbaktería. Þau umbrotsefni delamaníðs sem þekkt eru hafa ekki virkni gegn mýkóbakteríum.

Virkni gegn sértækum meinvöldum

Delamaníð hefur enga *in vitro* verkun gegn öðrum bakteríutegundum en mýkóbakteríum.

Ónæmi

Talið er að stökkbreyting í einu af 5 genum kóensímsins F420 sé það sem veldur ónæmi fyrir delamaníði hjá mýkóbakteríum. Hjá mýkóbakteríum var *in vitro* tíðni sjálfsprottins ónæmis fyrir delamaníði svipuð og fyrir ísóníazíði og hærri en fyrir rífampisíni. Sýnt hefur verið fram á að ónæmi fyrir delamaníði getur komið fram við meðferð (sjá kafla 4.4). Delamaníð sýnir ekki krossónæmi við neitt þeirra berklalyfja sem nú eru í notkun nema pretómaníð. *In-vitro* rannsóknir hafa sýnt

krossónæmi við pretómaníð. Líklegt er að þetta orsakist af því að delamaníð og pretómaníð virkjast eftir sömu braut.

Viðmið fyrir túlkun næmisprófa

Þegar 7H11 agar æti er notað til næmisprófunar á lyfjum eru ráðlögð faraldsfræðileg þröskuldsgildi (ECOFF) og viðmið fyrir túlkun næmisprófa fyrir delamaníði sem hér segir:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klínísk næmismörk: $N \leq 0,016$ mg/l; $O > 0,016$ mg/l

N = næmt; O = ónæmt

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Delamaníð var metið í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á meðferð við fjölonæmum berklum. Greiningar á umbreytingu hrákaræktana (sputum culture conversion (SCC)) voru gerðar hjá aðlöguðu þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT), sem innihélt sjúklinga með jákvæða ræktun úr uppgangi við upphaf rannsóknar og stofn sem var bæði ónæmur fyrir ísóníasíði og rífampisíni, þ.e. voru með fjölonæma berkla.

Í fyrri rannsókninni (rannsókn 204), sýndu 64/141 (45,4 %) sjúklingar sem var slembiraðað til að fá delamaníð 100 mg tvisvar á dag + bestu grunnmeðferð og 37/125 (29,6 %) sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu + bestu grunnmeðferð umbreytingu hrákaræktana eftir tvo mánuði (þ.e. breyting frá vexti af *Mycobacterium tuberculosis* í engan vöxt á fyrstu 2 mánuðum og því viðhaldið í 1 mánuð í viðbót) ($p = 0,0083$). Tíminn fram að umbreytingu hrákaræktana hjá hópnum sem var slembiraðað til að fá 100 mg tvisvar á dag reyndist einnig styttri en hjá hópnum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu + bestu grunnmeðferð ($p = 0,0056$).

Í seinni rannsókninni (rannsókn 213) var delamaníð gefið til inntöku sem nam 100 mg tvisvar á dag sem viðbótarmeðferð með bestu grunnmeðferð í 2 mánuði og síðan 200 mg einu sinni á dag í 4 mánuði. Miðgildi tímans fram að umbreytingu hrákaræktana var 51 dagar hjá hópnum sem fékk delamaníð + bestu grunnmeðferð samanborið við 57 daga hjá hópnum sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð ($p = 0,0562$ með lagskiptri, aðlagðri Peto-Peto breytingu á Wilcoxon raðsummuprófi Gehans). Hlutfall sjúklinga sem sýndi umbreytingu hrákaræktana eftir 6 mánaða meðferðartímabil var 87,6% (198/226) hjá meðferðarhópnum sem fékk delamaníð + bestu grunnmeðferð samanborið við 86,1% (87/101) hjá meðferðarhópnum sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð ($p = 0,7131$). Gert var ráð fyrir að öll ræktunarsýni sem vantaði fram að umbreytingu hrákasýna væru jákvæð ræktunarsýni í frumgreiningunni. Tvær næmigreiningar voru framkvæmdar, en það voru greining þar sem notast var við síðustu framreiknuðu mælingu (LOCF, *last-observation-carried-forward*) og greining með aðferð sem styðst við gildi beggja megin við ræktun („bookending“) (sem krafðist þess að bæði næsta ræktun á undan og eftir væru neikvæðar til þess að niðurstaða teldist neikvæð, en annars taldist niðurstaðan jákvæð). Báðar greiningar sýndu fram á 13 dögum styttri tíma að miðgildi fram að umbreytingu hrákasýnis hjá hópnum sem fékk delamaníð + bestu grunnmeðferð ($p = 0,0281$ hvað varðar LOCF og $p = 0,0052$ hvað varðar greiningu á gildum beggja megin við ræktun).

Ónæmi fyrir delamaníði (skilgreint sem $MIC \geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) sást við upphaf rannsóknar hjá 2 af 316 sjúklingum í rannsókn 204 og 2 af 511 sjúklingum í rannsókn 213 (4 af 827 sjúklingum [0,48%]). Ónæmi fyrir delamaníði kom fram hjá 4 af 341 sjúklingum (1,2%) sem var slembiraðað til að fá delamaníð í 6 mánuði í rannsókn 213. Þessir fjórir sjúklingar fengu aðeins tvö önnur lyf ásamt delamaníði.

Börn

Lyfjahlvörf, öryggi og verkun delamaníðs samhliða grunnmeðferð (background regimen (BR)) voru metin í rannsókn 242-12 -232 (lyfjahlvörf í 10 daga) og síðan rannsókn -233 (lyfjahlvörf, verkun og öryggi), sem voru báðar opnar rannsóknir með stökum armi þar sem þátttakendur voru 37 sjúklingar með aldur að miðgildi 4,55 ár (á bilinu 0,78 til 17,60 ára), 25 (67,6%) voru af asískum uppruna og 19 (51,4%) voru konur.

Börn voru skráð í fjóra hópa:

Hópur 1: 12 til 17 ára (7 sjúklingar), hópur 2: 6 til 11 ára (6 sjúklingar), hópur 3: 3 til 5 ára (12 sjúklingar) og hópur 4: 0 til 2 ára (12 sjúklingar). Meðal heildarþyngd einstaklinga í upphafi var 19,5 kg og í hópum 1, 2, 3, og 4 var meðalþyngd 38,4, 25,1, 14,8 og 10,3 kg, í þessari röð.

Sjúklingarnir voru með staðfesta eða grunaða sýkingu af völdum fjölonæmra berkla og áttu að ljúka 26 vikna meðferð með delamaníði + bestu grunnmeðferð og síðan aðeins bestu grunnmeðferð í samræmi við tilmæli Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar. Sjúklingar í hópum 1 og 2 fengu filmuhúðaðar töflur. Skammturinn af delamaníði í hóp 1 var 100 mg tvisvar á dag og 50 mg tvisvar á dag í hóp 2. Skammtarnir sem voru gefnir voru stærri en sem nemur núgildandi ráðlagðri skömmtun byggt á þyngd hjá börnum. Sjúklingar í hópum 3 og 4 fengu dreifitöflur. Það lyfjaform sem ætlað er börnum er ekki líffjafngilt filmuhúðuðum töflum. Sjúklingar í hóp 3 fengu 25 mg tvisvar á dag og sjúklingar í hóp 4 fengu skammta á bilinu 10 mg tvisvar á dag og 5 mg einu sinni á dag, byggt á líkamsþyngd. Skammtarnir sem voru gefnir í hóp 4 voru minni en sem nemur núgildandi ráðlagðri skömmtun byggt á þyngd hjá börnum.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð á gögnum úr rannsóknunum tveimur sem framkvæmdar voru á börnum til þess að ákvarða skammta fyrir börn sem veita svipaða útsetningu fyrir delamaníði og kom fram hjá fullorðnum með fjölonæma berkla. Gögn varðandi börn sem vógu innan við 10 kg voru of takmörkuð til að ákvarða skammta fyrir þann hóp sjúklinga.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Aðgengi delamaníðs til inntöku er um það bil 2,7-fallt betra þegar það er gefið með hefðbundinni máltíð samanborið við gjöf á fastandi maga. Hámarks plasmabéttni næst u.þ.b. 4 klst. eftir skömmtun, burtséð frá neyslu fæðu.

Dreifing

Delamaníð er mjög bundið öllum plasmapróteinum og nemur bindingin við prótein í heild $\geq 99,5\%$. Delamaníð hefur mikið sýndardreifingarrúmmál (V_z/F upp á 2.100 l).

Umbrot

Delamaníð umbrotnar aðallega í plasma fyrir tilstilli albúmíns og að minna leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Umbrotamynstur delamaníðs er enn ekki að fullu þekkt og möguleiki er á milliverkun við önnur lyf sem gefin eru samhliða, ef mikilvæg áður óþekkt umbrotsefni uppgötvast. Þau umbrotsefni sem greinst hafa sýna ekki andmýkóbakteríuvirkni, en sum þeirra eiga þátt í QT lengingu, einkum DM-6705. Þéttni greindra umbrotsefna eykst stigvaxandi þar til jafnvægi er náð eftir 6 til 10 vikur.

Brotthvarf

Delamaníð hverfur úr plasma með $t_{1/2}$ sem nemur 30 til 38 klst. Delamaníð skilst ekki út með þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning delamaníðs í plasma eykst minna en hlutfallslega með stækkandi skömmtum.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Við meðferð með ráðlögðum skömmtum af delamaníði hjá unglingum og börnum með a.m.k. 10 kg líkamsþyngd (sjá kafla 4.2) reyndist útsetning í plasma svipuð og hjá fullorðnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Innan við 5% af skammti delamaníðs sem tekinn er inn skilst út í þvagi. Væg skerðing á nýrnastarfsemi (50 ml/mín. < CrCLN < 80 ml/mín.) virðist ekki hafa áhrif á útsetningu fyrir delamaníði. Því þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja delamaníð og umbrotsefni þess marktækt með blóðskilun eða kviðskilun.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Delamaníð er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki var tekið við neinum sjúklingum ≥ 65 ára aldri í klínískum rannsóknum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Delamaníð og/eða umbrotsefna þess geta haft áhrif á endurskautun í hjarta með því að loka hERG kalíumgöngum. Í hundum varð vart við froðukenndar stórátfrumur í eitilvef ýmissa líffæra meðan á rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta stóð. Þessi niðurstaða reyndist ganga til baka að hluta til. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða hefur klínískt vægi. Rannsóknir á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá kanínum leiddu í ljós hömlunaráhrif delamaníðs og/eða umbrotsefna þess á K-vítamínháða blóðstorknun. Í æxlunarrannsóknum á kanínum varð vart við eiturverkanir á fósturvísa og fóstur í skömmtum sem voru eittraðir fyrir móðurdýrið. Upplýsingar um lyfhrif hjá dýrum hafa sýnt að delamaníð/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Hjá mjólkandi rottum var C_{max} fyrir delamaníð í móðurmjólk fjórfalt hærra en í blóði. Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum reyndust allar niðurstöður tengdar meðferð með delamaníði vera í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum dýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósáftalat

Póvídón

all-*rac*- α -Tókóferól

Örkristallaður sellulósi

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Karmellósakalsíum

Vatnshaldin kísilkvoða

Magnesíumsterat

Laktósaeinhýdrat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Makrógól 8000

Títantvíoxíð

Talkúm
Járnoxíð gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/Álþynnur:
48 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/875/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. apríl 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Deltyba 25 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver dreifitafla inniheldur 25 mg af delamaníði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla

Kringlótt, hvít eða beinhvít dreifitafla, 11 mm í þvermál, þrykkt með „DLM“ og „25“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Deltyba er ætlað til notkunar sem hluti af viðeigandi samsettri meðferð við lungnaberklum hjá fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum, með a.m.k. 10 kg líkamsþyngd, af völdum fjölonæmra baktería (MDR-TB) þegar önnur meðferð er ekki möguleg vegna ónæmis eða þolanleika (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Tillit skal tekið til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð fjölonæmra *Mycobacterium tuberculosis* baktería eiga að hefja meðferð með delamaníði og hafa eftirlit með henni.

Delamaníð verður alltaf að gefa sem hluta af viðeigandi samsettri meðferð við berklum sem eru fjölonæmir fyrir lyfjum (MDR-TB) (sjá kafla 4.4 og 5.1). Viðeigandi samsettri meðferð skal haldið áfram að lokinni 24 vikna meðferð með delamaníði samkvæmt leiðbeiningum WHO.

Mælt er með að delamaníð sé gefið með lyfjainntöku undir beinu eftirliti (directly observed therapy, DOT).

Skammtar

Fullorðnir

Handa fullorðnum sjúklingur er ráðlagðt að nota filmuhúðaðar töflur, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Deltyba 50 mg filmuhúðaðar töflur.

Unglingar, börn og ungbörn

Unglingar og börn með líkamsþyngd sem nemur

- ≥ 10 til < 20 kg: ráðlagður skammtur er 25 mg tvisvar á dag í 24 vikur

- ≥ 20 til < 30 kg: ráðlagður skammtur er 50 mg á hverjum morgni og 25 mg á hverju kvöldi í 24 vikur.

Fyrir sjúklinga með líkamsþyngd sem nemur 30 kg eða meira, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur.

Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um aldraða. Fyrir fullorðna sjúklinga, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er talið nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun delamaníðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og er notkun þess ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er talið nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með delamaníði hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Delyba hjá börnum sem vega minna en 10 kg. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Delamaníð á að taka með mat.

Dreifitöflunum skal dreifa í vatni sem nemur 10 til 15 ml á hverja 25 mg dreifitöflu og innbyrða þarf hvítleitu dreifuna sem til verður tafarlaust. Eftir það má bæta 10 til 15 ml af vatni á hverja dreifitöflu í glasið eða bollann til að tryggja að dreifan sem hugsanlega situr eftir dreifist og einnig þarf að innbyrða þá dreifu sem til verður.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Albúmín í sermi $< 2,8$ g/dl (sjá upplýsingar um notkun hjá sjúklingum með albúmín í sermi $\geq 2,8$ g/dl í kafla 4.4).
- Samhliða gjöf lyfja sem eru öflugir virkjar á CYP3A4 (t.d. karbamasepín).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki liggja fyrir nein gögn um meðferð með delamaníði sem varir lengur en 24 vikur samfelldt (sjá kafla 4.2).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun delamaníðs til meðferðar á

- berklasýkingu utan lungna (t.d. í miðtaugakerfi eða beinum)
- sýkingum af völdum annarra mýkóbakteríutegunda en af flokki *M. tuberculosis*
- duldum sýkingum af völdum *M. tuberculosis*.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun delamaníðs sem hluta af samsettri meðferð við lyfjanæmum *M. tuberculosis*.

Ónæmi fyrir delamaníði

Delamaníð má einungis nota í viðeigandi samsettri meðferð á berklum sem eru fjölonæmir fyrir lyfjum samkvæmt leiðbeiningum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO), svo koma megi í veg fyrir að fram komi ónæmi fyrir delamaníði.

QT lenging

QT lenging hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá delamaníð. Þessi lenging eykst hægt með tímanum fyrstu 6 til 10 vikur meðferðar og er stöðug eftir það. QTc lenging er náið tengd helsta umbrotsefni delamaníðs, DM-6705. Albúmín í plasma stjórna myndun DM-6705 og CYP3A4 umbrotum þess (sjá kaflann „Til sérstakrar athugunar“ hér fyrir neðan).

Almennar ráðleggingar

Ráðlagt er að taka hjartarafrit (ECG) áður en meðferð er hafin og mánaðarlega meðan á fullri meðferð með delamaníði stendur. Ef vart verður við QTcF >500 msek, annaðhvort fyrir fyrsta skammt af delamaníði eða meðan á delamaníðmeðferð stendur, á annaðhvort að hætta við að hefja meðferð með delamaníði eða stöðva hana. Ef QTc-bilið fer yfir 450 msek hjá körlum eða 470 msek hjá konum meðan á meðferð með delamaníði stendur ætti að taka hjartarafrit oftari. Einnig er ráðlagt að mæla blóðsölt í sermi, t.d. kalíum, við upphaf meðferðar og leiðrétta þau ef um frávik er að ræða.

Til sérstakrar athugunar

Áhættuþættir tengdir hjarta

Ekki skal hefja meðferð með delamaníði hjá sjúklingum með eftirfarandi áhættuþætti nema hugsanlegur ávinningur delamaníðs sé talinn meiri en möguleg áhætta. Taka skal mjög tíð hjartarafrit hjá slíkum sjúklingum allan meðferðartímann.

- Þekkt meðfædd lenging á QTc-bili eða annað klínískt ástand sem þekkt er að lengi QTc-bilið eða QTc > 500 msek
- Saga um hjartsláttartruflanir með einkennum eða klínískt marktækan hægtakt.
- Kvillar sem auka hættu á hjartsláttartruflunum, s.s. alvarlegur háþrýstingur, þykkun vinstri slegils (þ.m.t. ofvaxtarhjärtavöðvakvilli) eða hjartabilun ásamt minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils.
- Blóðsaltatrufun, einkum blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun eða magnesíumskortur í blóði.
- Notkun lyfja sem þekkt er að hafa QTc-lengjandi áhrif. Þau eru meðal annars (en takmarkast ekki við):
 - Lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. amíódarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbútilíð, prókaínamíð, kínidín, hýdrókínidín, sótalól).
 - Sefandi lyf (t.d. fenótíásín, sertindól, súltópríð, klórprómasín, halóperidól, mesórídazín, pímosíð eða tíórídazín), þunglyndislyf.
 - Viss sýklalyf, þ.m.t.:
 - makrólíðar (t.d. erytrómýsín, klaritromýsín)
 - moxífloxasín, sparfloxasín (sjá kafla 4.4 varðandi notkun með öðrum flúorókínólólólum)
 - bedaquilin
 - tríazól sveppalyf
 - pentamídín
 - sakvínavír
 - Viss andhistamín sem ekki hafa slævandi virkni (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín).
 - Viss malaríulyf sem kunna að hafa QT-lengjandi áhrif (t.d. halofantrín, kínín, klórókínín, artesúnat/amódíakín, tvíhýdróartemisinín/píperakín).
- Cisapríð, dróperidól, domperidón, bepridil, dífemaníl, próbúkól, levómetadýl, metadón, vinka alkalóíðar og arsenik þríoxíð.

Blóðalbúmínlækkun

Í klínískri rannsókn tengdist blóðalbúmínlækkun aukinni hættu á lengingu QTc-bilsins hjá sjúklingum sem fengu delamaníð. Albúmín < 2,8 g/dl er frábending fyrir delamaníð meðferð (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem hefja meðferð með delamaníði á meðan gildi albúmíns í sermi er < 3,4 g/dl eða það lækkar niður að þeim mörkum meðan á meðferð stendur, skulu fara mjög oft í hjartarafrit allan meðferðartímann.

Samhliða lyfjagjöf með öflugum CYP3A4 hemlum

Samhliða lyfjagjöf delamaníðs og öflugs CYP3A4 hemils (lópínavír/rítónavír) tengdist 30 % hærri útsetningu fyrir umbrotsefninu DM-6705, sem hefur verið tengt við lengingu QTc-bils. Því er mælt með mjög tíðum hjartarafritum allan meðferðartímann, ef samhliða lyfjagjöf delamaníðs og öflugs CYP3A4 hemils er talin nauðsynleg.

Samhliða lyfjagjöf delamaníðs og kínólóna

Öll tilfelli lengingar QTcF yfir 60 msek tengdust samhliða notkun flúórókínólóna. Ef samhliða lyfjagjöf er talin óhjákvæmileg til að setja saman fullnægjandi meðferð við fjölmönnum berklum er því mælt með mjög tíðum hjartarafritum allan meðferðartímann.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með Delyba hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun delamaníðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og er notkun þess ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á delamaníð

Sýtókróm P450 3A4 virkjar

Klínískar rannsóknir á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum gáfu til kynna að drægi úr útsetningu fyrir delamaníði um allt að 45% eftir 15 daga samhliða gjöf öflugs virkja sýtókróms P450 (CYP) 3A4 (rífampísín 300 mg á dag) og delamaníðs (200 mg á dag). Ekki varð vart við neina klínískt marktæka lækkun á útsetningu fyrir delamaníði þegar 600 mg af slaka virkjanum efavírenz voru gefin á dag í 10 daga samhliða 100 mg af delamaníði tvisvar á dag.

Lyf við HIV-sýkingu

Í klínískum rannsóknum á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum var delamaníð gefið eitt sér (100 mg tvisvar á dag) og með tenófóvír dísóproxíli (245 mg á dag) eða lópínavír/rítónavíri (400/100 mg á dag) í 14 daga og með efavírenzi í 10 daga (600 mg á dag). Útsetning fyrir delamaníði var óbreytt (< 25% munur) með lyfjunum tenófóvír dísóproxíli og efavírenzi við HIV-sýkingu, en hún jókst lítils háttar með samsettum lyfjum við HIV-sýkingu sem innihéldu lópínavír/rítónavír.

Áhrif delamaníðs á önnur lyf

In vitro rannsóknir sýndu að delamaníð hamlar ekki CYP450 samsætuensímum.

In vitro rannsóknir sýndu að delamaníð og umbrotsefni þess höfðu engin áhrif á ferjurnar MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP við styrk sem nemur u.þ.b. 5- til 20-földum styrk C_{max} við jafnvægi. Þar sem styrkur í meltingarfærum getur mögulega verið hærri en þessi margfeldi C_{max} er þó hugsanlegt að delamaníð hafi áhrif á þessar ferjur.

Berklalyf

Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum var delamaníð gefið eitt sér (200 mg á dag) og með rífampísíni/ísóníasíði/pýrazínamiði (300/720/1.800 mg á dag) eða etambútóli (1.100 mg á dag) í 15 daga. Útsetning fyrir berklalyfjum sem gefin voru samhliða (rífampísíni [R]/ísóniazíði [H]/ pýrazínamiði [Z]) breyttist ekki. Þegar etambútól var gefið samhliða delamaníði jókst plasmabætti þess fyrrnefnda í jafnvægi um u.þ.b. 25%. Klínískt vægi þessa er óþekkt.

Lyf við HIV-sýkingu

Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja hjá heilbrigðum einstaklingum var delamaníð gefið eitt sér (100 mg tvisvar á dag) og tenófóvír dísóproxíl (245 mg á dag), lópínavír/rítónavír (400/100 mg á dag) í 14 daga og með efavírenzi í 10 daga (600 mg á dag). Þegar delamaníð var gefið ásamt lyfjunum tenófóvír dísóproxíli, lópínavír/rítónavíri og efavírenzi við HIV-sýkingu, hafði það ekki áhrif á útsetninguna fyrir þessum lyfjum.

Lyf sem geta lengt QTc

Fara verður varlega í að nota delamaníð hjá sjúklingum sem eru þegar á lyfjum sem tengjast QT-lengingu (sjá kafla 4.4). Samhliða gjöf moxífloxasíns og delamaníðs hjá sjúklingum með berkla sem eru fjölonæmir fyrir lyfjum hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er mælt með notkun moxífloxasíns hjá sjúklingum sem fá delamaníð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun delamaníðs á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Deltyba er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort delamaníð/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfshvörf og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að delamaníð/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur ættu ekki að gefa brjóst meðan á meðferð með Deltyba stendur.

Frjósemi

Deltyba hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhrif delamaníðs á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gert er ráð fyrir að Deltyba hafi væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skal ráða sjúklingum frá akstri eða notkun véla ef þeir finna fyrir einhverjum aukaverkunum sem gætu haft áhrif á hæfni til að sinna slíkri starfsemi (t.d. er höfuðverkur mjög algengur og skjálfti algengur).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggisnið

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu delamaníð + bestu grunnmeðferð (þ.e. tíðni > 10 %) eru ógleði (32,9 %), uppköst (29,9 %), höfuðverkur (28,4 %), svefnraskanir og -truflanir (28,2 %), sundl (22,4 %), magabólga (15,9 %) og minnkuð matarlyst (13,1 %).

Tafla þar sem aukaverkanir eru taldar upp

Listinn yfir aukaverkanir og tíðni er byggður á niðurstöðum úr 2 tvíblindum klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar í eftirfarandi tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla: Aukaverkanir af völdum delamaníðs

Flokkun eftir líffærum	Tíðni mjög algengar	Tíðni algengar	Tíðni sjaldgæfar
Innkirtlar	-	Skjaldvakabrestur ^a	-
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	-	-
Geðræn vandamál	Svefnraskanir og -truflanir ^b	Sturlun ^c Kvíði ^d Þunglyndi ^e Ofskynjun ^f	-
Taugakerfi	Svimi Höfuðverkur ^g	Minnkað húðskyn Skjálfti	Svefnhöfgi
Hjarta	-	Gátta-slegla rof af fyrstu gráðu Aukaslög frá sleglum Hjartsláttarónot	-
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	-	Ertung í hálsi	-
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Magabólga ^h	Meltingartruflanir	-
Stoðkerfi og stoðvefur	-	Vöðvaslappleiki Vöðvakrampar	-
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	-	Verkur fyrir brjósti	-
Rannsóknaniðurstöður	-	Hækkað kortisól ⁱ QT-lenging á hjartarafriti	-

Hugtök sem lýsa sama lækisfræðilega hugtaki eða sjúkdómi voru flokkuð saman og tilkynnt sem stök aukaverkun í töflunni „Aukaverkanir af völdum delamaníðs“. Þau hugtök sem voru tilkynnt í tvíblindum klínískum rannsóknum og falla undir tiltekna aukaverkun koma fram í sviga hér á eftir:

- Skjaldvakabrestur (vanvirki í skjaldkirtli, frumkomin vanstarfsemi skjaldkirtils)
- Svefnröskun og -truflanir (erfiðleikar við að sofna, svefnleysi, svefnröskun)
- Sturlun (brátt geðrof, geðrof, geðlægarviðbragð, geðrof af völdum eiturlýfja)
- Kvíði (kvíði, kvíðaröskun, almenn kvíðaröskun)
- Þunglyndi (aðlögunarröskun með geðdeyfð, geðdeyfð, þunglyndi, alvarlegt þunglyndi, kvíði og þunglyndi, varanlegt þunglyndi, geðhvarfaklofi af þunglyndisgerð)
- Ofskynjanir (ofskynjanir, heyrnarofskynjanir, sjónrænar ofskynjanir, snertiofskynjanir, blandaðar ofskynjanir, svefnrofaskynvilla, svefnrofaofskynjanir)
- Höfuðverkur (ópægindi í höfði, höfuðverkur, mígreni, ennisholuhöfuðverkur, þrýstingshöfuðverkur, æðahöfuðverkur)
- Magabólga (langvinn magabólga, magabólga, magabólga með fleiðri)
- Hækkað kortisól (Cushings-heilkenni, barksteraofverkun, hækkað kortisól)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lenging á QT-bili í hjartarafriti

Hjá sjúklingum sem fengu heildardagsskammt sem nam 200 mg af delamaníði í 2. og 3. stigs rannsóknum var meðalaukning á grunnildi QTcF, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu á bilinu 4,7 – 7,6 ms eftir 1 mánuð og 5,3 ms – 12,1 ms eftir 2 mánuði, í þessari röð. Nýgengi QTcF bils sem nam > 500 ms var á bilinu 0,6 % (1/161) – 2,1% (7/341) hjá sjúklingum sem fengu 200 mg heildardagsskammt af delamaníði samanborið við 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + bestu grunnmeðferð, en nýgengi breytingar frá grunnildi QTcF sem nam > 60 ms

var á bilinu 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) hjá sjúklingum sem fengu 200 mg heildardagsskammt af delamaníði samanborið við 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjartsláttarónot

Hjá sjúklingum sem fengu delamaníð + bestu grunnmeðferð í 2. og 3. stigs rannsóknum var tíðnin 7,9% (tíðni algeng) samanborið við 6,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + bestu grunnmeðferð.

Börn

Byggt á rannsókn (sjá kafla 5.1) á 37 börnum á aldrinum 0-17 ára má búast við sömu tíðni, gerð og alvarleika aukaverkana hjá börnum og hjá fullorðnum.

Greint hefur verið frá tilvikum ofskynjunar, einkum hjá börnum eftir markaðssetningu. Nýgengi ofskynjunar í klínískum prófunum var algengt hjá börnum (5,4%) og fullorðnum (1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur orðið vart við nein tilvik ofskömmunar delamaníðs í klínískum rannsóknum. Þó sýndu klínískar viðbótarupplýsingar að hjá sjúklingum sem fengu 200 mg tvisvar á dag, þ.e. alls 400 mg af delamaníði á dag, er heildaröygissnið sambærilegt við það sem gengur og gerist hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti sem nemur 100 mg tvisvar á dag. Þrátt fyrir það varð vart við hærri tíðni sumra aukaverkana og tíðni QT lengingar jókst í réttu hlutfalli við skammta. Meðferð við ofskömmun á að taka til tafarlausra ráðstafana við að fjarlægja delamaníð úr meltingarvegi og stuðningsumönnunar eins og þurfa þykir. Fylgjast á gaumgæfilega með hjartarafriti.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn mýkóbakteríum, berklalyf, ATC-flokkur: J04AK06

Verkunarháttur

Lyfjafræðilegur verkunarháttur delamaníðs felur í sér hindrun á myndun metoxýmýkólsýru og ketómýkólsýru, sem eru byggingareiningar frumveggjar mýkóbaktería. Þau umbrotsefni delamaníðs sem þekkt eru hafa ekki virkni gegn mýkóbakteríum.

Virkni gegn sértækum meinvöldum

Delamaníð hefur enga *in vitro* verkun gegn öðrum bakteríutegundum en mýkóbakteríum.

Ónæmi

Talið er að stökkbreyting í einu af 5 genum kóensímsins F420 sé það sem veldur ónæmi fyrir delamaníði hjá mýkóbakteríum. Hjá mýkóbakteríum var *in vitro* tíðni sjálfsprotins ónæmis fyrir delamaníði svipuð og fyrir ísóníazíði og hærri en fyrir rifampisíni. Sýnt hefur verið fram á að ónæmi fyrir delamaníði getur komið fram við meðferð (sjá kafla 4.4). Delamaníð sýnir ekki krossónæmi við neitt þeirra berklalyfja sem nú eru í notkun nema pretómaníð. *In-vitro* rannsóknir hafa sýnt krossónæmi við pretómaníð. Líklegt er að þetta orsakist af því að delamaníð og pretómaníð virkjast eftir sömu braut.

Viðmið fyrir túlkun næmisprófa

Þegar 7H11 agar æti er notað til næmisprófunar á lyfjum eru ráðlögð faraldsfræðileg þröskuldsgildi (ECOFF) og viðmið fyrir túlkun næmisprófa fyrir delamaníði sem hér segir:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klínísk næmismörk: $N \leq 0,016$ mg/l; $O > 0,016$ mg/l

N = næmt; O = ónæmt

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Delamaníð var metið í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á meðferð við fjölonæmum berklum. Greiningar á umbreytingu hrákaræktana (sputum culture conversion (SCC)) voru gerðar hjá aðlöguðu þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT), sem innihélt sjúklinga með jákvæða ræktun úr uppgangi við upphaf rannsóknar og stofn sem var bæði ónæmur fyrir ísóníasíði og rífampísíni, þ.e. voru með fjölonæma berkla.

Í fyrri rannsókninni (rannsókn 204), sýndu 64/141 (45,4 %) sjúklingar sem var slembiraðað til að fá delamaníð 100 mg tvisvar á dag + bestu grunnmeðferð og 37/125 (29,6 %) sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu + bestu grunnmeðferð umbreytingu hrákaræktana eftir tvo mánuði (þ.e. breyting frá vexti af *Mycobacterium tuberculosis* í engan vöxt á fyrstu 2 mánuðum og því viðhaldið í 1 mánuð í viðbót) ($p = 0,0083$). Tíminn fram að umbreytingu hrákaræktana hjá hópnum sem var slembiraðað til að fá 100 mg tvisvar á dag reyndist einnig styttri en hjá hópnum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu + bestu grunnmeðferð ($p = 0,0056$).

Í seinni rannsókninni (rannsókn 213) var delamaníð gefið til inntöku sem nam 100 mg tvisvar á dag sem viðbótarmeðferð með bestu grunnmeðferð í 2 mánuði og síðan 200 mg einu sinni á dag í 4 mánuði. Miðgildi tímans fram að umbreytingu hrákaræktana var 51 dagar hjá hópnum sem fékk delamaníð + bestu grunnmeðferð samanborið við 57 daga hjá hópnum sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð ($p = 0,0562$ með lagskiptri, aðlagðri Peto-Peto breytingu á Wilcoxon raðsummuþrófi Gehans). Hlutfall sjúklinga sem sýndi umbreytingu hrákaræktana eftir 6 mánaða meðferðartímabil var 87,6% (198/226) hjá meðferðarhópnum sem fékk delamaníð + bestu grunnmeðferð samanborið við 86,1% (87/101) hjá meðferðarhópnum sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð ($p = 0,7131$).

Gert var ráð fyrir að öll ræktunarsýni sem vantaði fram að umbreytingu hrákasýna væru jákvæð ræktunarsýni í frumgreiningunni. Tvær næmigreiningar voru framkvæmdar, en það voru greining þar sem notast var við síðustu framreiknuðu mælingu (LOCF, *last-observation-carried-forward*) og greining með aðferð sem styðst við gildi beggja megin við ræktun („bookending“) (sem krafðist þess að bæði næsta ræktun á undan og eftir væru neikvæðar til þess að niðurstaða teldist neikvæð, en annars taldist niðurstaðan jákvæð). Báðar greiningar sýndu fram á 13 dögum styttri tíma að miðgildi fram að umbreytingu hrákasýnis hjá hópnum sem fékk delamaníð + bestu grunnmeðferð ($p = 0,0281$ hvað varðar LOCF og $p = 0,0052$ hvað varðar greiningu á gildum beggja megin við ræktun).

Ónæmi fyrir delamaníði (skilgreint sem $MIC \geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) sást við upphaf rannsóknar hjá 2 af 316 sjúklingum í rannsókn 204 og 2 af 511 sjúklingum í rannsókn 213 (4 af 827 sjúklingum [0,48%]). Ónæmi fyrir delamaníði kom fram hjá 4 af 341 sjúklingum (1,2%) sem var slembiraðað til að fá delamaníð í 6 mánuði í rannsókn 213. Þessir fjórir sjúklingar fengu aðeins tvö önnur lyf ásamt delamaníði.

Börn

Lyfjahlvörf, öryggi og verkun delamaníðs samhliða grunnmeðferð (background regimen (BR)) voru metin í rannsókn 242-12 -232 (lyfjahlvörf í 10 daga) og síðan rannsókn -233 (lyfjahlvörf, verkun og öryggi), sem voru báðar opnar rannsóknir með stökum armi þar sem þátttakendur voru 37 sjúklingar með aldur að miðgildi 4,55 ár (á bilinu 0,78 til 17,60 ára), 25 (67,6%) voru af asískum uppruna og 19 (51,4%) voru konur.

Börn voru skráð í fjóra hópa:

Hópur 1: 12 til 17 ára (7 sjúklingar), hópur 2: 6 til 11 ára (6 sjúklingar), hópur 3: 3 til 5 ára (12 sjúklingar) og hópur 4: 0 til 2 ára (12 sjúklingar). Meðal heildarþyngd einstaklinga í upphafi var 19,5 kg og í hópum 1, 2, 3, og 4 var meðalþyngd 38,4, 25,1, 14,8 og 10,3 kg, í þessari röð.

Sjúklingarnir voru með staðfesta eða grunaða sýkingu af völdum fjölonæmra berkla og áttu að ljúka 26 vikna meðferð með delamaníði + bestu grunnmeðferð og síðan aðeins bestu grunnmeðferð í samræmi við tilmæli Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar. Sjúklingar í hópum 1 og 2 fengu filmuhúðaðar töflur. Skammturinn af delamaníði í hóp 1 var 100 mg tvisvar á dag og 50 mg tvisvar á dag í hóp 2. Skammtarnir sem voru gefnir voru stærri en sem nemur nógildandi ráðlagðri skömmtun byggt á þyngd hjá börnum. Sjúklingar í hópum 3 og 4 fengu dreifitöflur. Það lyfjaform sem ætlað er börnum er ekki lífjafngilt filmuhúðuðum töflum. Sjúklingar í hóp 3 fengu 25 mg tvisvar á dag og sjúklingar í hóp 4 fengu skammta á bilinu 10 mg tvisvar á dag og 5 mg einu sinni á dag, byggt á líkamsþyngd. Skammtarnir sem voru gefnir í hóp 4 voru minni en sem nemur nógildandi ráðlagðri skömmtun byggt á þyngd hjá börnum.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð á gögnum úr rannsóknunum tveimur sem framkvæmdar voru á börnum til þess að ákvarða skammta fyrir börn sem veita svipaða útsetningu fyrir delamaníði og kom fram hjá fullorðnum með fjölonæma berkla. Gögn varðandi börn sem vógu innan við 10 kg voru of takmörkuð til að ákvarða skammta fyrir þann hóp sjúklinga.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Aðgengi delamaníðs til inntöku er um það bil 2,7-fallt betra þegar það er gefið með hefðbundinni máltíð samanborið við gjöf á fastandi maga. Hámarks plasmabættni næst u.þ.b. 5 klst. eftir skömmtun, burtséð frá neyslu fæðu.

Dreifing

Delamaníð er mjög bundið öllum plasmapróteinum og nemur bindingin við prótein í heild $\geq 99,5\%$. Delamaníð hefur mikið sýndardreifingarrúmmál (V_z/F upp á 2.100 l).

Umbrot

Delamaníð umbrotnar aðallega í plasma fyrir tilstilli albúmíns og að minna leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Umbrotamynstur delamaníðs er enn ekki að fullu þekkt og möguleiki er á milliverkun við önnur lyf sem gefin eru samhliða, ef mikilvæg áður óþekkt umbrotsefni uppgötvast. Þau umbrotsefni sem greinst hafa sýna ekki andmýkóbakteríuvirkni, en sum þeirra eiga þátt í QT lengingu, einkum DM-6705. Þéttni greindra umbrotsefna eykst stigvaxandi þar til jafnvægi er náð eftir 6 til 10 vikur.

Brotthvarf

Delamaníð hverfur úr plasma með $t_{1/2}$ sem nemur 30 til 38 klst. Delamaníð skilst ekki út með þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning delamaníðs í plasma eykst minna en hlutfallslega með stækkandi skömmtum.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Við meðferð með ráðlögðum skömmtum af delamaníði hjá unglíngum og börnum með a.m.k. 10 kg líkamsþyngd (sjá kafla 4.2) reyndist útsetning í plasma svipuð og hjá fullorðnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Innan við 5% af skammti delamaníðs sem tekinn er inn skilst út í þvagi. Væg skerðing á nýrnastarfsemi (50 ml/mín. < CrCLN < 80 ml/mín.) virðist ekki hafa áhrif á útsetningu fyrir delamaníði. Því þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja delamaníð og umbrotsefni þess marktækt með blóðskilun eða kviðskilun.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarástarfsemi. Delamaníð er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki var tekið við neinum sjúklingum ≥ 65 ára aldri í klínískum rannsóknum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Delamaníð og/eða umbrotsefna þess geta haft áhrif á endurskautun í hjarta með því að loka hERG kalíumgöngum. Í hundum varð vart við froðukenndar stórátfrumur í eitilvef ýmissa líffæra meðan á rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta stóð. Þessi niðurstaða reyndist ganga til baka að hluta til. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða hefur klínískt vægi. Rannsóknir á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá kanínum leiddu í ljós hömlunaráhrif delamaníðs og/eða umbrotsefna þess á K-vítamínháða blóðstorknun. Í æxlunarrannsóknum á kanínum varð vart við eiturverkanir á fósturvísu og fóstur í skömmtum sem voru eittraðir fyrir móðurdýrið. Upplýsingar um lyfhrif hjá dýrum hafa sýnt að delamaníð/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Hjá mjólkandi rottum var C_{max} fyrir delamaníð í móðurmjólk fjórfalt hærra en í blóði. Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum reyndust allar niðurstöður tengdar meðferð með delamaníði vera í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum dýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýprómellósáftalat
Póvídón (K-25)
all-*rac*- α -Tókóferól
Mannítól
Krospóvídón
Súkralósi
Vatnshaldin kísilkvoða
Kirsuberjasnefilefni OT-22685
Kalsíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/Álpynnur:
48 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/875/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. apríl 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal leita samþykkis aðildarríkjanna fyrir fræðsluefninu áður en það er gefið út.

Markaðsleyfishafi skal leita samþykkis innlendra lögbærra yfirvalda í hverju aðildarríki á efni og framsetningu fræðsluefnisins.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allt heilbrigðisstarfsfólk sem tekur þátt í ávísun, afhendingu, meðhöndlun eða gjöf á Delyba fái afhent fræðsluefni.

1. Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal fjalla um eftirfarandi lykilatriði:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)
- Lyfjaónæmi
- Hættu á lengingu QT-bils
- Lyfjanotkun á meðgöngu
- Lyfjanotkun við brjóstgjöf.

2. Fræðsluefni fyrir sjúklinga skal afhent af heilbrigðisstarfsfólki til að efla og auka við þær upplýsingar sem fram koma í fylgiseðlinum. Það skal fjalla um eftirfarandi lykilþætti:

- Lyfjanotkun á meðgöngu
- Lyfjanotkun við brjóstgjöf.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að unnt sé að rannsaka betur notkun delamaníðs við mismunandi samsettar meðferðir auk öryggis skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB) rannsóknarinnar, sem var slembuð III. stigs samanburðarrannsókn hjá fullorðnum og unglíngum með fjölonæma berkla framkvæmd af Læknum án landamæra sem fól í sér frekari greiningu á upplýsingunum þar sem einblínt var á það að meta delamaníð samkvæmt samþykktri tölfræðilegri greiningaráætlun.	Q2 2024

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÖSKJUR FYRIR ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur
delamaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: 50 mg af delamaníði

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

48 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/875/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Delyba 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur (ÁI/ÁI)

1. HEITI LYFS

Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur
delamanið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

OTSUKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÖSKJUR FYRIR ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Delytba 25 mg dreifitöflur
delamaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur: 25 mg af delamaníði

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

48 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/875/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Delyba 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur (ÁI/ÁI)

1. HEITI LYFS

Delyba 25 mg dreifitöflur
delamanið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

OTSUKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Deltyba 50 mg filmuhúðaðar töflur delamaníð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Deltyba og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Deltyba
3. Hvernig nota á Deltyba
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Deltyba
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Deltyba og við hverju það er notað

Deltyba inniheldur virka efnið delamaníð, sem er sýklalyf til meðferðar við lungnaberkjum af völdum baktería sem ekki er hægt að vinna bug á með algengum sýklalyfjum sem notuð eru til meðferðar við lungnaberkjum.

Ávallt verður að taka það með öðrum lyfjum til að meðhöndla berkla.

Deltyba er notað handa fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum sem vega a.m.k. 10 kg.

2. Áður en byrjað er að nota Deltyba

Ekki má nota Deltyba

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir delamaníði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða mjög lágt gildi albúmíns í blóði.
- ef notuð eru lyf sem auka virkni ákveðins lifrarsíms sem kallast „CYP450 3A4“ (t.d. karbamasepín [lyf sem notað er til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog]).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Deltyba er notað.

Áður en byrjað er að taka Deltyba og meðan á meðferð stendur getur verið að læknirinn rannsaki rafvirkni hjartans með hjartarafriti (hjartalínuriti) (rafskráning á hjartastarfsemi). Einnig getur verið að læknirinn taki blóðprufu til að athuga þéttni ákveðinna steinefna og próteina sem eru mikilvæg fyrir hjartastarfsemina.

Látið lækninn vita ef eitthvert eftirfarandi atriði er til staðar:

- lækkað gildi albúmíns, kalíums, magnesíums eða kalsíums í blóði.
- tilkynnt hefur verið um hjartakvilla, til dæmis hægán hjartslátt (hægtakt) eða saga um hjartaáfall (hjartadrep).

- ástand sem kallast meðfætt heilkenni langs QT-bils eða alvarlegan hjartasjúkdóm eða hjartsláttartruflanir.
- lifrarsjúkdómur eða alvarlegur nýrnasjúkdómur.

Börn og unglingar

Delyba hentar ekki börnum með líkamsþyngd undir 10 kg þar sem ekki liggja fyrir nægar upplýsingar varðandi þessa sjúklinga til að ákvarða viðeigandi skammta.

Notkun annarra lyfja samhliða Delyba

Látið lækninn vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef notuð eru lyf við óeðlilegum hjartslætti (t.d. amíóðarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbútilíð, prokaínamíð, kínidín, hýdrókínidín, sótalól).
- ef notuð eru lyf við geðrofi (t.d. fenótíásín, sertindól, súltópríð, klórprómasín, halóperidól, mesorídazín, pímosíð eða tíorídazín) eða við þunglyndi.
- ef notuð eru ákveðin sýklalyf (t.d. erýtrómýsín, klarítrómýsín, moxífloxasín, sparfloxasín, bedaquilín eða pentamídín).
- ef notuð eru sveppalyf sem byggja á tríazólí (t.d. flúkónazól, ítrakónazól, vórikónazól).
- ef notuð eru ákveðin ofnæmislyf (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín).
- ef notuð eru ákveðin lyf til að meðhöndla malaríu (t.d. halofantrín, kíín, klórókín, artesúnat/amódíakín, tvíhýdróartemisínín/píperakín).
- ef notuð eru einhver eftirtalinn lyfja: císapríð (notað við magakvillum), dróperidól (notað við uppköstum og mígreni), domperidón (notað við ógleði og uppköstum), beprídíl (notað við ákveðnum hjartasjúkdómum), dífemaníl (notað við magakvillum eða miklum svita), próbúkól (lækkar kólesteról í blóðinu), levómetadýl eða metadón (notuð við meðferð á ópíumfíkn), vinka alkalóíðar (krabbameinslyf) eða arseník þríoxíð (notað við meðferð á ákveðnum gerðum hvítblæðis).
- ef notuð eru lyf við HIV-sýkingum sem innihalda lópínavír/rítónavír eða sakvínavír.

Aukin hættu kann að vera á hættulegum breytingum á hjartslætti.

Meðganga og brjóstgjöf

Delyba getur skaðað ófætt barn. Venjulega er ekki mælt með notkun þess á meðgöngu.

Áríðandi er að segja læknum frá því ef um þungun, grun um þungun eða áform um þungun er að ræða. Læknirinn metur ávinning við meðferð með Delyba gegn áhættu fyrir barnið á meðgöngu. Ekki er vitað hvort delamaníð berst yfir í brjóstamjól hjá mönnum. Ekki er mælt með brjóstgjöf meðan á meðferð með Delyba stendur.

Akstur og notkun véla

Búist er við að Delyba hafi væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef vart verður við aukaverkanir sem gætu haft áhrif á einbeitingar- og viðbragðshæfni, á ekki að stunda akstur eða nota vélar.

Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa einhýdrat

Ef óþol fyrir sumum sykrum hefur verið staðfest, skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Delyba

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur samkvæmt ráðleggingum læknisins er:

Fullorðnir, unglingar og börn með líkamsþyngd sem nemur 50 kg eða meira: tvær 50 mg filmuhúðaðar töflur sem teknar eru tvisvar á dag (kvölds og morgna) í 24 vikur.

Börn með líkamsþyngd sem nemur 30 kg eða meira og innan við 50 kg: ein 50 mg filmuhúðuð tafla sem tekin er tvisvar á dag í 24 vikur.

Fyrir börn sem vege minna en 30 kg, sjá fylgiseðil fyrir Delyba 25 mg dreifitöflur.

Filmuhúðuðu töflurnar skal taka með eða rétt eftir mat. Gleypa skal töflurnar með vatni og með mat.

Ef tekinn er stærri skammtur af Delyba en mælt er fyrir um

Ef tekur hafa verið fleiri töflur en sem nemur ávísuðum skammti, skal hafa samband við lækinn eða næsta sjúkrahús. Munið að taka umbúðirnar með svo ljóst sé hvaða lyf var tekið.

Ef gleymist að taka Delyba

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir. Sé hins vegar stutt í næsta skammt á bara að sleppa skammtinum sem gleymdist.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Delyba

EKKI hætta að taka töflurnar nema lækinn segi til um það. Ef hætt er of snemma gætu bakteríurnar komist aftur á kreik og orðið ónæmar fyrir delamaníði.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem mjög algengt (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á Delyba voru:

- Minnkuð matarlyst
- Svefntruflanir
- Svimi
- Ógleði
- Höfuðverkur
- Erting í maga (magabólga)
- Uppköst

Aukaverkanir sem algengt (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á Delyba voru:

- Brjóstverkur
- Minnkuð virkni í skjaldkirtli (skjaldvakabrestur)
- Galli í hjartslætti sem veldur tilhneigingu til yfirliðs, svima og hjartsláttarónota (lenging QT-bils á hjartalínuriti)
- Þunglyndi
- Kvíði
- Ofskynjanir (að sjá, heyra eða upplifa hluti sem ekki eru raunverulegir)*
- Hjartsláttartruflanir (gátta-slegla rof af fyrstu gráðu)
- Meltingartregða (meltingartruflanir)
- Óreglulegur hjartsláttur (aukasög frá sleglum)
- Vöðvaslappleiki
- Vöðvakrampar
- Doði, minnkuð tilfinning í höndum og/eða fótum (skert snertiskyn)
- Mikill hjartsláttur (hjartsláttarónot)
- Hækkun gildi kortisóls í blóði
- Titrungur (oft í höndum) (skjálfti)
- Merki um geðrof: að missa tengsl við raunveruleikann, svo sem að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar

- Erting í hálsi

*Oftast var greint frá tilvikum hjá börnum.

Aukaverkanir sem sjaldgæft (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á Delyba voru:

- Orkuleysi (svefnhöfgi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Delyba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir „EXP:“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur innihalda

- Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af virka efninu delamaníði.
- Önnur innihaldsefni eru hýprómellósáftalat, póvídón, all-rac- α -tókóferól, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, karmellósakalsíum, vötnuð kísilkvoða, magnesíumsterat, laktósaeinhýdrat, hýprómellósi, makrógól 8000, títantvíoxíð, talkúm, járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Delyba 50 mg filmuhúðaðra taflna og pakkningastærðir

Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar og gular.

Delyba er fáanlegt í pakkningum með 48 filmuhúðuðum töflum í ál/álþynnnum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

CY

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

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

Ewopharma România SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <MM/ÁÁÁÁ>

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Deltyba 25 mg dreifitöflur delamaníð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Deltyba og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Deltyba
3. Hvernig nota á Deltyba
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Deltyba
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Deltyba og við hverju það er notað

Deltyba inniheldur virka efnið delamaníð, sem er sýklalyf til meðferðar við lungnaberklum af völdum baktería sem ekki er hægt að vinna bug á með algengum sýklalyfjum sem notuð eru til meðferðar við lungnaberklum.

Ávallt verður að taka það með öðrum lyfjum til að meðhöndla berkla.

Deltyba er notað handa fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum sem vega a.m.k. 10 kg.

2. Áður en byrjað er að nota Deltyba

Ekki má nota Deltyba

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir delamaníði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða mjög lágt gildi albúmíns í blóði.
- ef notuð eru lyf sem auka virkni ákveðins lifrarsíms sem kallast „CYP450 3A4“ (t.d. karbamasepín [lyf sem notað er til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog]).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Deltyba er notað.

Áður en byrjað er að taka Deltyba og meðan á meðferð stendur getur verið að læknirinn rannsaki rafvirkni hjartans með hjartarafriti (hjartalínuriti) (rafskráning á hjartastarfsemi). Einnig getur verið að læknirinn taki blóðprufu til að athuga þéttni ákveðinna steinefna og próteina sem eru mikilvæg fyrir hjartastarfsemina.

Látið lækninn vita ef eitthvert eftirfarandi atriði er til staðar:

- lækkað gildi albúmíns, kalíums, magnesíums eða kalsíums í blóði.
- tilkynnt hefur verið um hjartakvilla, til dæmis hægán hjartslátt (hægtakt) eða saga um hjartaáfall (hjartadrep).

- ástand sem kallast meðfætt heilkenni langs QT-bils eða alvarlegan hjartasjúkdóm eða hjartsláttartruflanir.
- lifrarsjúkdómur eða alvarlegur nýrnasjúkdómur.

Börn og unglingar

Delyba hentar ekki börnum með líkamsþyngd undir 10 kg þar sem ekki liggja fyrir nægar upplýsingar varðandi þessa sjúklinga til að ákvarða viðeigandi skammta.

Notkun annarra lyfja samhliða Delyba

Látið lækninn vita:

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- ef notuð eru lyf við óeðlilegum hjartslætti (t.d. amíóðarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbútilíð, prokaínamíð, kínidín, hýdrókínidín, sótalól).
- ef notuð eru lyf við geðrofi (t.d. fenótíásín, sertindól, súltópríð, klórprómasín, halóperidól, mesórídazín, pímásíð eða tíórídazín) eða við þunglyndi.
- ef notuð eru ákveðin sýklalyf (t.d. erytrómýsín, klarítrómýsín, moxífloxasín, sparfloxasín, bedaquilín eða pentamídín).
- ef notuð eru sveppalyf sem byggja á tríazólí (t.d. flúkónazól, ítrakónazól, vórikónazól).
- ef notuð eru ákveðin ofnæmislyf (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín).
- ef notuð eru ákveðin lyf til að meðhöndla malaríu (t.d. halofantrín, kíín, klórókín, artesúnat/amódíakín, tvíhýdróartemisínín/píperakín).
- ef notuð eru einhver eftirtalinn lyfja: císapríð (notað við magakvillum), dróperidól (notað við uppköstum og mígreni), domperidón (notað við ógleði og uppköstum), beprídíl (notað við ákveðnum hjartasjúkdómum), dífemaníl (notað við magakvillum eða miklum svita), próbúkól (lækkar kólesteról í blóðinu), levómetadýl eða metadón (notuð við meðferð á ópíumfíkn), vinka alkalóíðar (krabbameinslyf) eða arseník þríoxíð (notað við meðferð á ákveðnum gerðum hvítblæðis).
- ef notuð eru lyf við HIV-sýkingum sem innihalda lópínavír/rítónavír eða sakvínavír.

Aukin hættu kann að vera á hættulegum breytingum á hjartslætti.

Meðganga og brjóstgjöf

Delyba getur skaðað ófætt barn. Venjulega er ekki mælt með notkun þess á meðgöngu.

Áríðandi er að segja læknum frá því ef um þungun, grun um þungun eða áform um þungun er að ræða. Læknirinn metur ávinning við meðferð með Delyba gegn áhættu fyrir barnið á meðgöngu. Ekki er vitað hvort delamaníð berst yfir í brjóstamjól hjá mönnum. Ekki er mælt með brjóstgjöf meðan á meðferð með Delyba stendur.

Akstur og notkun véla

Búist er við að Delyba hafi væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef vart verður við aukaverkanir sem gætu haft áhrif á einbeitingar- og viðbragðshæfni, á ekki að stunda akstur eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Delyba

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur samkvæmt ráðleggingum læknisins er:

Börn með líkamsþyngd sem nemur 20 kg eða meira og innan við 30 kg: tvær 25 mg dreifitöflur að morgni og ein 25 mg dreifitafla að kvöldi.

Börn með líkamsþyngd sem nemur 10 kg eða meira og innan við 20 kg: ein 25 mg dreifitafla að morgni og ein 25 mg dreifitafla að kvöldi.

Fyrir börn sem vega 30 kg eða meira, sjá fylgiseðil fyrir Delyba 50 mg filmuhúðaðar töflur.

Dreifitöflurnar skal taka með eða rétt eftir mat.

Setjið 25 mg dreifitöflu(r) í glas eða bolla. Hellið 10 til 15 ml af vatni (u.þ.b. 1 matskeið) á hverja 25 mg dreifitöflu í bollann eða glasið. Bíðið þar til dreifitaflan(-töflurnar) leysist(-ast) alveg upp (u.þ.b. 30 sekúndur) og þyrlið varlega þannig að dreifan verði einsleit. Innbyrða þarf hvítleitu dreifuna sem til verður tafarlaust. Eftir það má bæta 10 til 15 ml af vatni (u.þ.b. 1 matskeið) á hverja 25 mg dreifitöflu í glasið eða bollann og þyrlla svo varlega til að tryggja að dreifan sem hugsanlega situr eftir dreifist og einnig þarf að innbyrða þá dreifu sem til verður tafarlaust.

Ef tekinn er stærri skammtur af Delyba en mælt er fyrir um

Ef teknar hafa verið fleiri töflur en sem nemur ávísuðum skammti, skal hafa samband við lækinn eða næsta sjúkrahús. Munið að taka umbúðirnar með svo ljóst sé hvaða lyf var tekið.

Ef gleymist að taka Delyba

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir. Sé hins vegar stutt í næsta skammt á bara að sleppa skammtinum sem gleymdist.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Delyba

EKKI hætta að taka töflurnar nema lækinn segi til um það. Ef hætt er of snemma gætu bakteríurnar komist aftur á kreik og orðið ónæmar fyrir delamaníði.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem mjög algengt (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á Delyba voru:

- Minnkuð matarlyst
- Svefntruflanir
- Svimi
- Ógleði
- Höfuðverkur
- Erting í maga (magabólga)
- Uppköst

Aukaverkanir sem algengt (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á Delyba voru:

- Brjóstverkur
- Minnkuð virkni í skjaldkirtli (skjaldvakabrestur)
- Galli í hjartslætti sem veldur tilhneigingu til yfirliðs, svima og hjartsláttarónota (lenging QT-bils á hjartalínuriti)
- Þunglyndi
- Kvíði
- Ofskynjanir (að sjá, heyra eða upplifa hluti sem ekki eru raunverulegir)*
- Hjartsláttartruflanir (gátta-slegla rof af fyrstu gráðu)
- Meltingartregða (meltingartruflanir)
- Óreglulegur hjartsláttur (aukasög frá sleglum)
- Vöðvaslappleiki
- Vöðvakrampar
- Doði, minnkuð tilfinning í höndum og/eða fótum (skert snertiskyn)
- Mikill hjartsláttur (hjartsláttarónot)
- Hækkuð gildi kortisóls í blóði

- Titringur (oft í höndum) (skjálfti)
- Merki um geðrof: að missa tengsl við raunveruleikann, svo sem að heyra raddir eða sjá hluti sem ekki eru til staðar
- Erting í hálsi

*Oftast var greint frá tilvikum hjá börnum.

Aukaverkanir sem sjaldgæft (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á Delyba voru:

- Orkuleysi (svefnhöfgi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Delyba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir „EXP:“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Delyba 25 mg dreifitöflur innihalda

- Ein dreifitafla inniheldur 25 mg af virka efninu delamaníði.
- Önnur innihaldsefni eru hýprómellósafatlat, póvídón (K-25), all-rac- α -tókóferól, mannítól, krospóvídón, súkralósi, vötnuð kísilkvoða, kirsuberjasnefilefni OT-22685, kalsíumsterat.

Lýsing á útliti Delyba 25 mg dreifitaflna og pakkningastærðir

Delyba 25 mg dreifitöflur eru kringlóttar og hvítar eða beinhvítar.

Delyba er fánlegt í pakkningum með 48 dreifitöflum í ál/álþynnnum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

CY

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

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

Ewopharma România SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <MM/ÁÁÁÁ>

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.