

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg delamanid.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita, tonda, u ta' lewn isfar, b'dijametru ta' 11.7 mm, imnaqqa b' 'DLM' u '50' fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Deltyba huwa indikat bħala parti minn programm ta' kura kkombinata xierqa għal tuberkułosi pulmonari reżistenti għal diversi mediċini (MDR-TB) f'pazjenti adulti, adolexxenti, tfal u trabi b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta programm ta' kura effettiva ma jistax jiġi kompost mod ieħor għal raġunijiet ta' reżistenza jew tolerabilità (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għandha tingħata konsiderazzjoni lill-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'delamanid għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' *Mycobacterium tuberculosis* reżistenti għal diversi mediċini.

Delamanid għandu dejjem jingħata bħala parti minn programm ta' kura kkombinata u xierqa għal trattament ta' tuberkułosi reżistenti għal diversi mediċini (MDR-TB) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). It-trattament bi programm ta' kura kkombinata u adattata għandu jitkompla wara li jintemm il-perjodu ta' 24 ġimġha ta' trattament b'delamanid skont il-linji gwida tal-WHO.

Huwa rakkomandat li delamanid għandu jingħata b'terapija osservata direttament (DOT-Directly Observed Therapy).

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata għall-adulti hi ta' 100 mg darbtejn kuljum, għal 24 ġimġha.

Adolexxenti u tfal

Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta'

- ≥ 30 sa < 50 kg: id-doża rakkomandata hi ta' 50 mg darbtejn kuljum għal 24 ġimgħa
- ≥ 50 kg: id-doża rakkomandata hi ta' 100 mg darbtejn kuljum għal 24 ġimgħa

Għal pazjenti b'piż tal-ġisem t'inqas minn 30 kg jekk jogħġbok ara s-SKP għal Delyba 25 mg pilloli li jinxterdu.

Pazjenti anzjani (> 65 sena)

M'hemmx informazzjoni disponibbli għall-anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa kkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' delamanid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever u l-użu tiegħu mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa kkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Delamanid mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Delyba fi tfal b'piż tal-ġisem li hu taht 1-10 kg għadhom ma ġewx stabbiliti. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Delamanid għandu jittiehed mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Albumina fis-serum < 2.8 g/dL (ara sezzjoni 4.4 dwar l-użu f'pazjenti li għandhom albumina fis-serum ta' ≥ 2.8 g/dL).
- L-għoti fil-istess waqt ta' prodotti mediċinali li huma sensibilizzaturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

M'hemmx tagħrif dwar trattament b'delamanid li ntuża għal aktar minn 24 ġimgħa konsekuttiva (ara sezzjoni 4.2).

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' delamanid fil-kura ta'

- tuberkulosi ekstra pulmonari (eż. sistema nervuża ċentrali, għadam)
- infezzjonijiet minhabba speċi ta' Mycobatterja għajr dawk tal-kumplex *M. tuberculosis*
- infezzjoni moħbija b'*M. tuberculosis*

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' delamanid bħala parti mill-programmi ta' kura ta' kombinazzjoni użati biex jikkuraw *M.tuberculosis* suxxettibbli għal mediċina.

Reżistenza għal delamanid

Delamanid għandu jintuża biss flimkien ma' programm ta' kombinazzjoni xieraq ta' kura għal trattament ta' MDR-TB kif rakkomandat mill-WHO sabiex jiġi evitat li tiżviluppa reżistenza għal delamanid.

Titwil tal-QT

It-titwil ta' QT ġie osservat f' pazjenti trattati b' delamanid. Dan it-titwil jiżjed bil-mod maż-żmien fl-ewwel 6 sa 10 ġimgħat ta' kura, u jibqa' stabbli wara dan. It-titwil ta' QT huwa korelatat mill-qrib ħafna mal-metabolit ewlieni ta' delamanid DM-6705. L-albumina fil-plażma u CYP3A4 jirregolaw il-formazzjoni u l-metaboliżmu ta' DM-6705 eispettivament (ara Konsiderazzjonijiet Speċjali hawn isfel).

Konsiderazzjonijiet ġenerali

Huwa rakkomandat li elettrokardjogrammi (ECG) għandhom jinkisbu qabel ma jinbeda t-trattament b' delamanid u għal kull xahar matul il-kors sħiħ tal-kura b' delamanid. Jekk tiġi osservata QTcF > 500 ms jew qabel l-ewwel doża ta' delamanid jew matul it-trattament b' delamanid, il-kura b' delamanid jew m'għandhiex tinbeda jew għandha titwaqqaf. Jekk it-tul tal-intervall ta' QTc jaqbez 450/470 ms għal pazjenti rġiel/nisa matul il-kura b' delamanid, dawn il-pazjenti għandhom jiġu monitorati aktar ta' spiss b' ECG. Huwa rakkomandat ukoll li l-elettroliti fis-serum, eż. potassju, jinkisbu fil-linja bażi u jiġu kkoreġuti jekk ma jkunux normali.

Konsiderazzjonijiet speċjali

Fatturi ta' riskju kardijaku

It-trattament b' delamanid m'għandux jinbeda f' pazjenti bil-fatturi ta' riskju li ġejjin, għajr meta l-benefiċċju possibbli ta' delamanid jiġi kkonsidrat li jisboq ir-riskji potenzjali. Pazjenti bħal dawn għandhom ikollhom monitoraġġ frekwenti tal-ECG matul il-perjodu kollu ta' kura b' delamanid.

- Titwil kongenitali magħruf tal-intervall tal-QT jew kull kondizzjoni klinika magħrufa li ttawwal l-intervall ta' QTc > 500 ms.
- Storja ta' aritmiji kardijaċi asintomatiċi jew bi bradikarja klinikament rilevanti.
- Kull predispożizzjoni ta' kondizzjoni kardijaku għal aritmiji bħal pressjoni għolja severa, ipertrofija ventrikulari tax-xellug (li tinkludi kardjomijopatiya ipertrofika) jew falliment kardijaku kongestiv akkumpanjat bi frazzjoni ta' hrug imnaqqas mill-ventrikula tax-xellug.
- Disturbi fl-elettroliti, partikolarment ipokalemija, ipokalcemija jew ipomagnesemija.
- It-tehid ta' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawwlu l-intervall ta' QTc. Dawn jinkludu (imma mhumiex ristretti għal):
 - Antiarrimtiċi (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Newrolettici (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide or thioridazine), sustanzi antidepressivi.
 - Ċertu sustanzi antimikrobijali, li jinkludu:
 - makrolidi (eż. erythromycin, clarithromycin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (ara sezzjoni 4.4 dwar l-użu ma' fluoroquinolones oħra)
 - bedaquiline
 - sustanzi antifungali ta' triazole
 - pentamidine
 - saquinavir
 - Ċertu antistamini li mhumiex kalmanti (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
 - Ċerti mediċini kontra l-malarja b'potenzjal li jtawwlu l-QT (eż. halofantrine, quinine, chloroquine, artesunate/amodiaquine, dihydroartemisinin/piperaquine).
- Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, alkaloidi ta' vinca, arsenic trioxide.

Ipoalbuminemija

Fi studju kliniku il-preżenza ta' ipoalbuminemija kienet assoċjata ma' riskju ogħla fit-titwil tal-intervall QTc f'pazjenti kkurati b'delamanid. Delamanid huwa kontraindikata f'pazjenti b'livell t'albumina < 2.8 g/dL (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li jibdeu jiehdu delamanid b'albumin fis-serum ta' < 3.4 g/dL jew jesperjenzaw tnaqqis fl-albumina fis-serum f'din il-medda waqt it-trattament għandu jkollhom monitoraġġ tal-ECG frekwenti hafna matul il-perjodu kollu ta' trattament b'delamanid.

L-għoti flimkien ma' impedituri qawwi ta' CYP3A4

L-għoti flimkien ta' delamanid ma' impeditur qawwi ta' CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) kien assoċjat ma' esponiment ta' 30 % ogħla għall-metabolit DM-6705, li ġie assoċjat ma' titwil fil-QTc. Għalhekk, jekk l-għoti kongunt ta' delamanid ma' impeditur qawwi ta' CYP3A4 huwa kkonsidrat meħtieġ huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ frekwenti hafna tal-ECG, matul il-perjodu kollu ta' trattament b'delamanid.

L-għoti flimkien ta' delamanid ma' quinolones

It-titwil ta' QTcF kollu 'l fuq minn 60 ms kien assoċjat bl-użu fl-istess hin ma' fluoroquinolone. Għalhekk, jekk l-għoti flimkien jiġi kkonsidrat li ma jstax jiġi evitat sabiex jinħoloq programm ta' kura adegwat għal MDR-TB huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ frekwenti tal-ECG, matul il-perjodu kollu ta' trattament b'delamanid.

Indeboliment tal-fwied

Deltyba mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' delamanid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever u l-użu tiegħu mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti

Deltyba pilloli miksija b'rita fihom lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq delamanid

Indutturi ta' cytochrome P450 3A4

Studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra fuq individwi b'saħħithom indikaw tnaqqis fl-esponiment għal delamanid, b'madwar 45 % wara 15-il jum ta' għoti konkomitanti tal-induttur ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg kuljum) ma' delamanid (200 mg kuljum). Ma ġie osservat l-ebda tnaqqis klinikament rilevanti fl-esponiment ta' delamanid bl-induttur dghajjef efavirenz meta ngħata f'doża ta' 600 mg kuljum għal 10 ijiem flimkien ma' delamanid 100 mg darbtejn kuljum.

Prodotti mediċinali anti-HIV

Fi studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra fuq individwi b'saħħithom, delamanid ġie mogħti waħdu (100 mg darbtejn kuljum) u ma' tenofovir disoproxil (245 mg kuljum) jew lopinavir/ritonavir (400/100 mg) għal 14-il jum u b'efavirenz għal 10 ijiem (600 mg kuljum). L-esponiment ta' delamanid ma nbidlitx (differenza ta' inqas minn 25%) mal-prodotti mediċinali ta' kontra l-HIV, tenofovir disoproxil u efavirenz iżda żdied bi f'it bil-kombinazzjoni tal-prodotti mediċinali kontra l-HIV li kien fiha lopinavir/ritonavir.

Effetti ta' delamanid fuq prodotti mediċinali oħra

Studji *in-vitro* wrew li delamanid ma jimpedixxi l-isoenzimi ta' CYP450.

Studji *in-vitro* wrew li delamanid u l-metaboliti ma kellhomx effett fuq it-trasportaturi MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 u BSEP, f'konċentrazzjonijiet ta' madwar 5 sa 20 darba aktar mis- C_{max} fi stadju fiss. Madanakollu, peress li l-konċentrazzjonijiet fl-imsaren jistgħu jkunu potenzjalment akbar minn dawn il-moltepliċi tas- C_{max} , hemm potenzjal għal delamanid li jkollu effett fuq dawn it-trasportaturi.

Prodotti mediċinali ta' kontra t-tuberkolosi

Fi studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra f'individwi b'saħħithom, delamanid ingħata waħdu (200 mg kuljum) u ma' rifampicin/isoniazid/pyrazinamide (300/720/1 800 mg kuljum) jew ethambutol (1 100 mg kuljum) għal 15-il jum. L-esponiment ta' mediċini konkomitanti ta' mediċini anti-TB (rifampicin [R]/isoniazid [H]/pyrazinamide [Z]) ma ġiex affettwat. L-għoti flimkien ma' delamanid zied b'mod sinifikanti il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' ethambutol b'madwar 25%, bir-rilevanza klinika mhix magħrufa.

Prodotti mediċinali anti-HIV

Fi studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra f'individwi b'saħħithom, delamanid ingħata waħdu (100 mg darbtejn kuljum) u tenofovir disoproxil (245 mg kuljum), lopinavir/ritonavir (400/100 mg kuljum) għal 14-il jum u ma' efavirenz għal 10 ijiem (600 mg kuljum). Delamanid mogħti f'kombinazzjoni mal-mediċini ta' kontra l-HIV, tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir u efavirenz, ma affettwax l-espożizzjoni għal dawn il-prodotti mediċinali.

Prodotti mediċinali bil-potenzjal li jtuq il-QTc

Attenzjoni għandha tingħata meta jintuża delamanid f'pazjenti li diġà qed jirċievu prodotti mediċinali assoċjati mat-titwil ta' QT (ara sezzjoni 4.4). L-għoti fl-istess waqt ta' moxifloxacin u delamanid f'pazjenti b'MDR-TB ma ġiex studjat. Moxifloxacin mhux rakkomandat għall-użi f'pazjenti trattati b'delamanid.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm biss dejta limitata dwar l-użu ta' delamanid f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Delyba mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħroġu tqal u li mhumiex jużaw kontraccettivi.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk delamanid jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika/tossikoloġika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' delamanid u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Hu rakkomandat li nisa m'għandhomx iredgħu waqt it-trattament b'Delyba.

Fertilità

Delyba ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Mhemmx tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' delamanid fuq il-fertilità fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Delyba hu mistenni li jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem makkinarju. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew iħaddmu magni jekk iħossu xi reazzjoni avversa

b'impatt potenzjali fuq il-hila biex iwettqu dawn l-attivitajiet (eż. uġiġh ta' ras huwa komuni ħafna u roġhda hija komuni).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina frekwenti osservati f'pazjenti trattati b' delamanid + Programm Ottimizzat fl-Isfond (OBR, Optimised Background Regimen) (i.e. incidenza > 10 %) huma dardir (32.9 %), rimettar (29.9 %), uġiġh ta' ras (28.4 %), disturbi u disturbanzi tal-irqad (28.2 %), stordament (22.4 %), gastrite (15.9 %) u nuqqas t'aptit (13.1 %).

Lista f'għamla tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina u l-frekwenzi huma bbażati fuq riżultati minn 2 provi kliniċi double-blind bi placebo bħala kontroll. Ir-reazzjonijiet avversi għal medicina huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u t-Terminu Preferut. Fi hdan kull Sistema tal-Klassifika tal-Organi, reazzjonijiet avversi huma elenkati skont kategoriji ta' frekwenza ta' komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella: Reazzjonijiet avversa tal-medicina għal delamanid

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza komuni ħafna	Frekwenza komuni	Frekwenza mhux komuni
Disturbi endokrinali	-	Ipotirojdiżmu ^a	-
Disturbi fil-metabolizmu u tan-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	-	-
Disturbi psikjatriċi	Disturbi u disturbanzi tal-irqad ^b	Disturb psikotiku ^c Ansjetà ^d Dipressjoni ^e Allucinazzjoni ^f	-
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Uġiġh ta' ras ^g	Ipoestesija Rogħda	Letargija
Disturbi fil-qalb	-	L-ewwel grad ta' inblokk atriyoventrikulari Ekstrasistols ventrikulari Palpitazzjonijiet	-
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	-	Irritazzjoni tal-grizmejn	-
Disturbi gastrointestinali	Dardir Remettar Gastrite ^h	Dispepsja	-
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessut konnettiv	-	Dgħufija muskolari Spazmi muskolari	-
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	-	Uġiġh fis-sider	-
Investigazzjonijiet	-	Żieda tal-kortisol ⁱ Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma	-

Termini ta' każijiet li jirrapprezentaw l-istess kunċett mediku jew kundizzjoni huma raggruppati flimkien u rapportati bħala reazzjoni avversa unika fit-Tabella 'Reazzjoni avversa tal-medicina għal

delamanid'. It-termini preferuti realment rapportati fil-provi kliniċi double-blind u li jikkontribwixxu għar-reazzjoni avversa rilevanti huma indikati f'parentesi, kif elenkati hawn isfel:

- a. Ipotorojdiżmu (ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu primarju)
- b. Disturbi u disturbanzi tal-irqad (insomnija inizjali, insomnija, disturbi tal-irqad)
- c. Disturb psikotiku (psikozi akuta, disturbi psikotiku, psikozi reattiva, disturb psikotiku indott minn sustanzi)
- d. Ansjetà (ansjetà, disturbi tal-ansjetà, disturbi tal-ansjetà ġeneralizzata)
- e. Dipressjoni (disturbi t'agġustament b'burdata dipressa, burdata dipressa, dipressjoni, dipressjoni maġġura, ansjetà mħallta ma' disturb dipressiv, disturb dipressiv persistenti, disturb skizoaffettiv ta' tip dipressiv)
- f. Alluċinazzjoni (alluċinazzjoni; alluċinazzjoni, tal-udit; alluċinazzjoni, viżwali; alluċinazzjoni tal-mess; alluċinazzjoni mħallta; alluċinazzjoni ipnopompika; alluċinazzjoni ipnagoġika)
- g. Uġiġh ta' ras (skumdità fir-ras, uġiġh ta' ras, emigranja, uġiġh ta' ras minħabba s-sinus, uġiġh ta' ras minħabba t-tensjoni, uġiġh ta' ras vaskolari)
- h. Gastrite (gastrite kronika, gastrite, gastrite erosiva)
- i. Żieda fil-kortisol (sindrome ta' Cushing, iperadrenokortiċiżmu, żieda fil-kortisol)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi maġġula

Titwil tal-intervall tal-ECG QT

F'pazjenti li rċewew doża totali ta' 200 mg delamanid kuljum fil-provi ta' fażi 2 u 3, iż-żieda kkorreġuta medja ta' placebo f'QTcF mil-linja bażi kienet fil-medda minn 4.7 – 7.6 ms f'xahar u 5.3 ms – 12.1 ms f'xahrejn rispettivament. L-inċidenza ta' intervall QTcF > 500 ms kienet tvarja minn 0.6 % (1/161) -2.1 % (7/341) f'pazjenti li rċewew doża totali ta' 200 mg delamanid kuljum kontra 0 % (0/160) – 1.2 % (2/170) ta' pazjenti li rċewew placebo + OBR, filwaqt li l-inċidenza ta' bidla f'QTcF mil-linja bażi > 60 ms kienet tvarja minn 3.1 % (5/161) – 10.3 % (35/341) f'pazjenti li rċewew doża totali ta' 200 mg delamanid kuljum kontra 0 % (0/160) – 7.1 (12/170) f'pazjenti li rċewew il-placebo.

Palpitazzjonijiet

Għal pazjenti li rċewew delamanid + OBR fil-provi ta' fażi 2 u 3, il-frekwenza kienet ta' 7.9 % (kategorija ta' frekwenza, komuni) meta mqabbla ma' frekwenza ta' 6.7 % f'pazjenti li rċewew placebo + OBR.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' studju (ara sezzjoni 5.1) f'37 pazjent pedjatriku bejn l-etajiet ta' 0 sa 17-il sena, il-frekwenza, tip u severità ta' reazzjonijiet avversi fi tfal huma mistennija li jkunu l-istess bħal fl-adulti. Każijiet ta' alluċinazzjoni ġew rapportati l-aktar fil-popolazzjoni pedjatrika wara t-tqegħid fis-suq. L-inċidenza ta' alluċinazzjoni fil-provi kliniċi kienet komuni fi tfal (5.4 %) u adulti (1 %).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva b'delamanid ma ġie osservat fi prova klinika. Madankollu, taġħrif addizzjonali kliniku wera li f'pazjenti li rċewew 200 mg darbtejn kuljum, i.e total ta' 400 mg delamanid kuljum, il-profil tas-sigurtà globali huwa komparabbli ma' dak ta' pazjenti li qed jirċievu d-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum. Minkejja dan, xi reazzjonijiet kienu osservati fi frekwenza oġġla u r-rata ta' titwil ta' QT żdidiet f'manjiera li kienet marbuta mad-doża. Trattament ta' doża eċċessiva għandha tinvolvi mizuri immedjati biex jitneħħa delamanid mill-passaġġ gastrointestinali u kura ta' appoġġ kif meħtieġ. Għandu jsir monitoraġġ frequent tal-ECG.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikobatterjali, mediċini għal trattament ta' tuberkulosi, Kodiċi ATC: J04AK06.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Il-mod t'azzjoni farmakoloġika ta' delamanid jinvolve l-impediment tas-sintesi tal-komponenti tar-riti ċellulari mikobatteriċi, methoxy-mycolic u ketomycolic acid. Il-metaboliti identifikati ta' delamanid ma jurux attività antimikobatterika.

Attività kontra patoġeni speċifiċi

Delamanid m'għandux attività *in vitro* kontra speċi oħra ta' mikobatterja.

Reżistenza

Mutazzjoni f'wieħed mill-5 koenzimi ta' ġeni ta' F420 hija ssuġġerita bħala l-mekkanizmu għar-reżistenza kontra delamanid għal mikobatterja. Fil-mikobatterja, il-frekwenzi *in vitro* għal reżistenza spontanja ta' delamanid kienu simili għal dawk għal isoniazid, u kienu oġġla minn dawk ta' rifampicin. Reżistenza għal delamanid giet dokumentata li sseħħ waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.4). Delamanid ma juri l-ebda reżistenza inkroċjata ma xi wieħed mill-prodotti mediċinali ta' kontra t-tuberkulosi attwalment użati għajr għal pretomanid. Studji *in-vitro* wrew reżistenza inkroċjata ma' pretomanid. Dan x'aktarx hu dovut minħabba li delamanid u pretomanid huma attivati permezz tal-istess rotta.

Kriterji għall-interpretazzjoni tat-testijiet ta' suxxettibilità

Meta jintuża 7H11 agar medium għal testijiet ta' suxxettibilità għall-mediċini, il-limitu epidemjoloġiku (ECOFF - *epidemiological cut-off*) rakkomandat u l-kriterji għall-interpretazzjoni tat-testijiet ta' suxxettibilità għal delamanid huma:

ECOFF	0.016 mg/L
Limitu Klinikali (<i>Clinical breakpoint</i>)	S ≤ 0.016 mg/L; R > 0.016 mg/L
S = suxxettibbli; R = reżistenti	

Tagħrif minn studji kliniċi

Delamanid gie valutat f'żewġ provi double-blind, bi placebo bħala kontroll għat-trattament ta' MDR-TB. L-analiżi ta' SCC saru fuq il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata modifikata li kienet tinkludi pazjenti li kellhom kulturi pożittivi fil-linja bażi u l-iżolat kien reżistenti kemm għal isoniazid u rifampicin, i.e., kellhom MDR-TB.

Fl-ewwel prova (Prova 204), 64/141 (45.4 %) tal-pazjenti magħżula b'mod każwali biex jirċievu 100 mg BID + OBR u 37/125 (29.6 %) tal-pazjenti magħżula b'mod każwali biex jirċievu placebo (PLC) + OBR kisbu konverżjoni tal-kultura ta' sputum (SCC, sputum culture conversion) fuq xahrejn (jiġifieri żvilupp ta' *Mycobacterium tuberculosis* għall-ebda żvilupp matul l-ewwel xahrejn u miżmum għal xahar ieħor) (p = 0.0083). Iż-żmien sa SCC għall-grupp b'għażla każwali b'100 mg BID instab li hu iqsar milli għall-grupp każwali magħżul biex jirċievi placebo + OBR (p = 0.0056).

Fit-tieni prova (Prova 213), delamanid kien mogħti mill-halq BID f'doża ta' 100 mg bħala terapija miżjuda għal OBR għal xahrejn segwita b'200 mg darba kuljum għal 4 xhur. Il-ħin medjan sa SCC kien ta' 51 jum fil-grupp ta' delamanid + OBR meta mqabbel ma' 57 jum fil-grupp ta' PLC + OBR (p = 0.0562 permezz tal-modifikazzjoni stratifikata modifikata Peto-Peto tat-test tas-somma klassifikata Wilcoxon ta' Gehan). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu SCC (konverżjoni tal-kultura ta'

sputum) wara l-perijodu ta' trattament ta' 6 xhur kien ta' 87.6 % (198/226) fil-grupp ta' trattament ta' delamanid + OBR ipparagunat ma' 86.1 % (87/101) fil-grupp ta' trattament tal-placebo + OBR ($p = 0.7131$).

Kull kultura nieqsa saż-żmien ta' SCC kienet preżunta li hija ta' kultura pożittiva fl-analiżi primarja. Saru żewġ analiżi ta' sensitività – analiżi tal-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem (*LOCF, last-observation carried forward) u analiżi li tuża metodoloġija ta' 'bookending' (li kienet teħtieġ li l-kulturi preċedenti u sussegwenti kienu t-tnejn kulturi negattivi osservati għall-imputazzjoni ta' riżultat negattiv, inkella riżultat pożittiv kien imputat). It-tnejn urew ħin medjan iqsar ta' 13-il jum għal SCC fil-grupp ta' delamanid + OBR ($p = 0.0281$ għal LOCF u $p = 0.0052$ għal 'bookending').

Ir-reżistenza għal delamanid (imfisser bħala $MIC \geq 0.2 \mu\text{g/mL}$) ġiet osservata fil-linja bażi fi 2 minn 316-il pazjent fi Prova 204 u fi 2 minn 511-il pazjent fi Prova 213 (4 minn 827 pazjent [0.48 %]). Ir-reżistenza għal delamanid tfaċċat f'4 minn 341 pazjent (1.2 %) magħżulin b'mod każwali biex jirċievu delamanid għal 6 xhur fi Prova 213. Dawn l-erba' pazjenti kienu qed jirċievu żewġ prodotti mediċinali oħra minbarra delamanid.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi, is-sigurtà u l-effikaċja ta' delamanid flimkien ma' programm ta' kura fl-isfond (BR, background regimen) ġew evalwati fil-prova 242-12 -232 (farmakokinetiċi ta' 10 ijiem) segwiti mill-prova -233 (farmakokinetiċi, effikaċja u sigurtà), iż-żewġ provi bi grupp wieħed, b'tikketta tingharaf, li kienu jinkludu 37 pazjent li kellhom età medjana ta' 4.55 snin (firxa bejn 0.78 sa 17.60 snin), 25 (67.6 %) kienu Ażjatiċi u 19 (51.4 %) kienu bniet.

Il-pazjenti pedjatriċi kienu arwolati f'erba' gruppi:

Grupp 1: 12 sa 17-il sena (7 pazjenti), grupp 2: 6 sa 11-il sena (6 pazjenti), grupp 3: 3 sa 5 snin (12-il pazjent) u grupp 4: 0 sa sentejn (12-il pazjent). Il-linja bażi tal-piż tal-ġisem medju globali tal-individwi kienet ta' 19.5 kg u fi gruppi 1, 2, 3 u 4, il-piżijiet tal-ġisem medji kienu 38.4, 25.1, 14.8 u 10.3 kg rispettivament.

Il-pazjenti kellhom infezzjoni MDR-TB ikkonfermat jew probabbli u kellhom itemmu 26 ġimġha ta' trattament b'delamanid + OBR, segwiti b'OBR biss skont ir-rakkomandazzjoni tal-WHO. Il-pazjenti fi gruppi 1 u 2 rċewew pilloli miksiġa b'rita. Id-doża ta' delamanid fi grupp 1 kienet ta' 100 mg darbtejn kuljum u 50 mg darbtejn kuljum fi grupp 2. Id-doži mogħtija kienu oġġla minn dożaġġ attwalment rakkomandat abbażi tal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-pazjenti fi gruppi 3 u 4 rċewew pilloli li jixterdu. Din il-formulazzjoni pedjatrika mhix bijoekwivalenti mal-pilloli miksiġa b'rita. Pazjenti fi grupp 3 kienu mogħtija 25 mg darbtejn kuljum u pazjenti fi grupp 4 kienu mogħtija doži bejn 10 mg darbtejn kuljum u 5 mg darba kuljum abbażi tal-piż tal-ġisem. Id-doži mogħtija fi grupp 4 kienu inqas mid-dożaġġ attwalment rakkomandat abbażi tal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika.

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni saret minn fuq dejta ta' 2 provi pedjatriċi sabiex jiġu stabbiliti d-doži f'individwi pedjatriċi li jipprovdut esponiment għal delamanid simili għal dawk osservati f'individwi adulti b'MDR-TB. Dejta fit-tfal b'piż tal-ġisem inqas minn 10 kg kienet ristretta wisq biex jiġu determinati doži għal dik il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SKP ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità orali ta' delamanid titjeb meta jingħata ma' ikla standard b'madwar 2.7 darbiet meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm. L-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu madwar 4 sigħat wara li tingħata d-doża, ikun xi jkun it-teħid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Delamanid jingħaqad b'mod qawwi mal-proteini fil-plażma kollha b'rabta ma' proteini totali ta' $\geq 99.5\%$. Delamanid għandu volum apparenti kbir ta' distribuzzjoni (V_d/F ta' 2 100 L).

Bijotrasformazzjoni

Delamanid huwa prinċipalment metabolizzat bl-albumina fil-plażma u fi grad inqas minn CYP3A4. Il-profil metaboliku sħiħ ta' delamanid għadu mhux spjegat b'mod ċar, u jista' jkun hemm potenzjal ta' interazzjonijiet għal mediċina ma' prodotti mediċinali oħrajn koamministrati, jekk metaboliti mhux magħrufa sinifikanti jiġu skoperti. Il-metaboliti identifikati ma jurux attività antimikobatterika imma xi wħud jikkontribwixxu għat-titwil ta' QTc, prinċipalment minħabba DM-6705. Konċentrazzjonijiet tal-metaboliti identifikati jiżdiedu progressivament għal stadju fiss wara 6 sa 10 ġimghat.

Eliminazzjoni

Delamanid jisparixxi mill-plażma b' $t_{1/2}$ ta' bejn 30 sa 38 siegħa. Delamanid ma jiġix eliminat fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni ta' delamanid fil-plażma tiżdid inqas mill-proporzjonalità mad-doża li tiżdied.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Waqt trattament bid-doži rakkomandati ta' delamanid fl-adolexxenti u tfal b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg (ara sezzjoni 4.2), esponiment simili fil-plażma nkiseb bħal fl-adulti.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Inqas minn 5 % tad-doża orali ta' delamanid tiġi rkuprata fl-awrina. Indeboliment tal-kliwi ħafif ($50 \text{ mL/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ mL/min}$) ma jidherx li jaffettwa l-esponiment ta' delamanid. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża ma hija meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Mhux magħruf jekk delamanid u l-metaboliti jitneħħewx b'mod sinifikanti permezz ta' emodijalisi jew dijalisi tal-peritonew.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma hu kkonsidrat meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Delamanid mhux rakkomandat biex jingħata lil pazjenti b'indeboliment minn moderat għal sever.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda pazjent ta' ≥ 65 sena ma ġie inkluz fil-provi kliniċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Delamanid u/jew il-metaboliti tiegħu għandhom il-potenzjal li jaffettwaw ir-ripolarizzazzjoni kardijaka permezz ta' imblokk tal-kanali tal-potassju hERG. Fil-klieb, ġew osservati makrofaġi bir-ragħwa fit-tessut limfojdi ta' diversi organi varji waqt studji ta' tossiċità b'doži ripetuti. Ir-riżultat intwera li huwa parzjalment reversibbli; ir-rilevanza klinika ta' dan ir-riżultat għadha mhix magħrufa. Studji dwar doži ripetuti ta' tossiċità fil-fniek urew effett inibitorju ta' delamanid u/jew il-metaboliti tiegħu f'emboliżmu tad-demmm dipendenti fuq il-vitamina K. Fil-fniek fi studji dwar ir-riproduzzjoni, tossiċità embrijo-fetali kienet osservata f'dożaġġi maternali. Dejta farmakokinetika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' metaboliti ta' delamanid fil-firien mredgħa, is- C_{max} ta' delamanid fil-ħalib tas-sider ikun 4 darbiet oghla minn dak fid-demmm. Fi studji dwar it-tossiċità ġovanili fil-firien, ir-riżultati kollha marbuta mat-trattament b'delamanid kienu konsistenti ma' dawkk innotati f'annimali adulti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Hypromellose phthalate
Povidone
all-rac- α -Tocopherol
Cellulose, microcrystalline
Sodium starch glycolate (tip A)
Carmellose calcium
Silica, colloidal hydrated
Magnesium stearate
Lactose monohydrate

Il-kisi tal-pillola

Hypromellose
Macrogol 8000
Titanium dioxide
Talc
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja ta' aluminju/aluminju:
48 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/875/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJON

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' April 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha 25 mg delamanid.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered

Pillola tonda ta' lewn bajdani għal offwajt, b'dijametru ta' 11 mm, imnaqqxa b' "DLM" u "25" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Deltyba huwa indikat bħala parti minn programm ta' kura kkombinata xierqa għal tuberkułosi pulmonari reżistenti għal diversi mediċini (MDR-TB) f'pazjenti adulti, adolexxenti, tfal u trabi b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta programm ta' kura effettiva ma jistax jiġi kompost mod ieħor għal raġunijiet ta' reżistenza jew tolerabilità (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għandha tingħata konsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatteriči.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'delamanid għandu jinbada u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' *Mycobacterium tuberculosis* reżistenti għal diversi mediċini.

Delamanid għandu dejjem jingħata bħala parti minn programm ta' kura kkombinata u xierqa għal trattament ta' tuberkułosi reżistenti għal diversi mediċini (MDR-TB) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). It-trattament bi programm ta' kura kkombinata u adattata għandu jitkompla wara li jintemm il-perjodu ta' 24 ġimgħa ta' trattament b'delamanid skont il-linji gwida tal-WHO.

Huwa rakkomandat li delamanid għandu jingħata b'terapija osservata direttament (DOT-Directly Observed Therapy).

Pożoloġija

Adulti

Għal pazjenti adulti l-użu ta' pilloli miksija b'rita huwa rakkomandat, jekk jogħġbok ara s-SKP għal Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita.

Adolexxenti, tfal u trabi

Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-gisem ta'

- ≥ 10 sa < 20 kg: id-doża rakkomandata hi ta' 25 mg darbtejn kuljum għal 24 ġimgħa
- ≥ 20 sa < 30 kg: id-doża rakkomandata hi ta' 50 mg kull filgħodu u 25 mg kull filgħaxija għal 24 ġimgħa

Għal pazjenti b'piż tal-gisem ta' 30 kg jew aktar jekk jogħġbok ara s-SKP għal Delyba 50 mg pilloli miksija b'rita.

Pazjenti anzjani (> 65 sena)

M'hemmx informazzjoni disponibbli għall-anzjani. Għal pazjenti adulti jekk jogħġbok ara s-SKP għal Delyba 50 mg pilloli miksija b'rita.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa kkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' delamanid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever u l-użu tiegħu mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa kkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Delamanid mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Delyba fi tfal b'piż tal-gisem li hu taht 1-10 kg għadhom ma ġewx stabbiliti. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Delamanid għandu jittiehed mal-ikel.

Il-pilloli li jinxterdu għandhom jinxterdu fl-ilma billi jintużaw 10 sa 15 ml ilma għal kull 25 mg pillola li tinxtered u s-sospensjoni bajdanija li tirriżulta għandha tinxtorob minnufih. Wara dan, fit-tazza jew kikkra għandhom jiżdedu minn 10 sa 15 ml oħra ta' ilma għal kull pillola li tinxtered sabiex jiġi aċċertat li kwalunkwe sospensjoni li jkun fadal tiġi mxerrda, u din is-sospensjoni li tirriżulta għandha tinxtorob ukoll.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Albumina fis-serum < 2.8 g/dL (ara sezzjoni 4.4 dwar l-użu f'pazjenti li għandhom albumina fis-serum ta' ≥ 2.8 g/dL).
- L-għoti fil-istess waqt ta' prodotti mediċinali li huma sensibilizzaturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

M'hemmx tagħrif dwar trattament b'delamanid li ntuża għal aktar minn 24 ġimgħa konsekuttiva (ara sezzjoni 4.2).

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' delamanid fil-kura ta'

- tuberkulosi ekstra pulmonari (eż. sistema nervuża ċentrali, għadam)
- infezzjonijiet minħabba speċi ta' Mycobatterja għajr dawk tal-kumpless *M. tuberculosis*
- infezzjoni moħbija b'*M. tuberculosis*

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' delamanid bħala parti mill-programmi ta' kura ta' kombinazzjoni użati biex jikkuraw *M.tuberculosis* suxxettibbli għal mediċina.

Reżistenza għal delamanid

Delamanid għandu jintuża biss flimkien ma' programm ta' kombinazzjoni xieraq ta' kura għal trattament ta' MDR-TB kif rakkomandat mill-WHO sabiex jiġi evitat li tiżviluppa reżistenza għal delamanid.

Titwil tal-QT

It-titwil ta' QT ġie osservat f'pazjenti trattati b'delamanid. Dan it-titwil jiżdied bil-mod maż-żmien fl-ewwel 6 sa 10 ġimgħat ta' kura, u jibqa' stabbli wara dan. It-titwil ta' QTc huwa korelatat mill-qrib hafna mal-metabolit ewlieni ta' delamanid DM-6705. L-albumina fil-plażma u CYP3A4 jirregolaw il-formazzjoni u l-metabolizmu ta' DM-6705 eispettivament (ara Konsiderazzjonijiet Speċjali hawn isfel).

Konsiderazzjonijiet ġenerali

Huwa rakkomandat li elettrokardjogrammi (ECG) għandhom jinkisbu qabel ma jinbeda t-trattament b'delamanid u għal kull xahar matul il-kors sħiħ tal-kura b'delamanid. Jekk tiġi osservata QTcF > 500 ms jew qabel l-ewwel doża ta' delamanid jew matul it-trattament b'delamanid, il-kura b'delamanid jew m'għandhiex tinbeda jew għandha titwaqqaf. Jekk it-tul tal-intervall ta' QTc jaqbeż 450/470 ms għal pazjenti rġiel/nisa matul il-kura b'delamanid, dawn il-pazjenti għandhom jiġu monitorati aktar ta' spiss b'ECG. Huwa rakkomandat ukoll li l-elettroliti fis-serum, eż. potassju, jinkisbu fil-linja bażi u jiġu kkoreġuti jekk ma jkunux normali.

Konsiderazzjonijiet speċjali

Fatturi ta' riskju kardijaku

It-trattament b'delamanid m'għandux jinbeda f'pazjenti bil-fatturi ta' riskju li ġejjin, għajr meta l-benefiċċju possibbli ta' delamanid jiġi kkonsidrat li jisboq ir-riskji potenzjali. Pazjenti bħal dawn għandhom ikollhom monitoraġġ frekwenti tal-ECG matul il-perjodu kollu ta' kura b'delamanid.

- Titwil kongenitali magħruf tal-intervall tal-QT jew kull kondizzjoni klinika magħrufa li ttawwal l-intervall ta' QTc > 500 ms.
- Storja ta' aritmiji kardijaċi asintomatiċi jew bi bradikarja klinikament rilevanti.
- Kull predispożizzjoni ta' kondizzjoni kardijaku għal aritmiji bħal pressjoni għolja severa, ipertrofija ventrikulari tax-xellug (li tinkludi kardjomijopatija ipertrofika) jew falliment kardijaku kongestiv akkumpanjat bi frazzjoni ta' hrug imnaqqas mill-ventrikula tax-xellug.
- Disturbi fl-elettroliti, partikolarment ipokalemija, ipokalcemija jew ipomagnesemija.
- It-tehid ta' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawwlu l-intervall ta' QTc. Dawn jinkludu (imma mhumiex ristretti għal):
 - Antiarritmiċi (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Newrolettici (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozone or thioridazine), sustanzi antidepressivi.
 - Ċertu sustanzi antimikrobijali, li jinkludu:
 - makrolidi (eż. erythromycin, clarithromycin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (ara sezzjoni 4.4 dwar l-użu ma' fluoroquinolones oħra)
 - bedaquiline
 - sustanzi antifungali ta' triazole
 - pentamidine
 - saquinavir
 - Ċertu antistamini li mhumiex kalmanti (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
 - Ċerti mediċini kontra l-malarja b'potenzjal li jtawwlu l-QT (eż. halofantrine, quinine, chloroquine, artesunate/amodiaquine, dihydroartemisinin/piperaquine).

- Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, alkaloidi ta' vinca, arsenic trioxide.

Ipoalbuminemija

Fi studju kliniku il-preżenza ta' ipoalbuminemija kienet assoċjata ma' riskju oghla fit-titwil tal-intervall QTc f'pazjenti kkurati b'delamanid. Delamanid huwa kontraindikata f'pazjenti b'livell t'albumina < 2.8 g/dL (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li jibdeu jiehdu delamanid b'albumin fis-serum ta' < 3.4 g/dL jew jesperjenzaw tnaqqis fl-albumina fis-serum f'din il-medda waqt it-trattament għandu jkollhom monitoraġġ tal-ECG frekwenti hafna matul il-perjodu kollu ta' trattament b'delamanid.

L-għoti flimkien ma' impedituri qawwi ta' CYP3A4

L-għoti flimkien ta' delamanid ma' impeditur qawwi ta' CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) kien assoċjat ma' esponiment ta' 30 % oghla għall-metabolit DM-6705, li għie assoċjat ma' titwil fil-QTc. Għalhekk, jekk l-għoti kongunt ta' delamanid ma' impeditur qawwi ta' CYP3A4 huwa kkonsidrat meħtieġ huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ frekwenti hafna tal-ECG, matul il-perjodu kollu ta' trattament b'delamanid.

L-għoti flimkien ta' delamanid ma' quinolones

It-titwil ta' QTcF kollu 'l fuq minn 60 ms kien assoċjat bl-użu fl-istess hin ma' fluoroquinolone. Għalhekk, jekk l-għoti flimkien jiġi kkonsidrat li ma jistax jiġi evitat sabiex jinħoloq programm ta' kura adegwat għal MDR-TB huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ frekwenti tal-ECG, matul il-perjodu kollu ta' trattament b'delamanid.

Indeboliment tal-fwied

Deltyba mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' delamanid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever u l-użu tiegħu mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq delamanid

Indutturi ta' cytochrome P450 3A4

Studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra fuq individwi b'saħħithom indikaw tnaqqis fl-esponiment għal delamanid, b'madwar 45 % wara 15-il jum ta' għoti konkomitanti tal-induttur ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg kuljum) ma' delamanid (200 mg kuljum). Ma għie osservat l-ebda tnaqqis klinikament rilevanti fl-esponiment ta' delamanid bl-induttur dgħajjef efavirenz meta ngħata f'doża ta' 600 mg kuljum għal 10 ijiem flimkien ma' delamanid 100 mg darbtejn kuljum.

Prodotti mediċinali anti-HIV

Fi studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra fuq individwi b'saħħithom, delamanid għie mogħti waħdu (100 mg darbtejn kuljum) u ma tenofovir disoproxil (245 mg kuljum) jew lopinavir/ritonavir (400/100 mg) għal 14-il jum u b'efavirenz għal 10 ijiem (600 mg kuljum). L-esponiment ta' delamanid ma nbidlitx (differenza ta' inqas minn 25%) mal-prodotti mediċinali ta' kontra l-HIV, tenofovir disoproxil u efavirenz iżda żdied bi ffit bil-kombinazzjoni tal-prodotti mediċinali kontra l-HIV li kien fiha lopinavir/ritonavir.

Effetti ta' delamanid fuq prodotti mediċinali oħra

Studji *in-vitro* wrew li delamanid ma jimpedixxi l-isoenzimi ta' CYP450.

Studji *in-vitro* wrew li delamanid u l-metaboliti ma kellhomx effett fuq it-trasportaturi MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 u BSEP, f'koncentrazzjonijiet ta' madwar 5 sa 20 darba aktar mis- C_{max} fi stadju fiss. Madanakollu, peress li l-koncentrazzjonijiet fl-imsaren jistgħu jkunu potenzjalment akbar minn dawn il-moltepliċi tas- C_{max} , hemm potenzjal għal delamanid li jkollu effett fuq dawn it-trasportaturi.

Prodotti mediċinali ta' kontra t-tuberkolosi

Fi studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra f'individwi b'saħħithom, delamanid ingħata waħdu (200 mg kuljum) u ma rifampicin/isoniazid/pyrazinamide (300/720/1 800 mg kuljum) jew ethambutol (1 100 mg kuljum) għal 15-il jum. L-esponent ta' mediċini konkomitanti ta' mediċini anti-TB (rifampicin [R]/isoniazid [H]/pyrazinamide [Z]) ma ġiex affettwat. L-għoti flimkien ma' delamanid zied b'mod sinifikanti il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' ethambutol b'madwar 25%, bir-rilevanza klinika mhix magħrufa.

Prodotti mediċinali anti-HIV

Fi studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra f'individwi b'saħħithom, delamanid ingħata waħdu (100 mg darbtejn kuljum) u tenofovir disoproxil (245 mg kuljum), lopinavir/ritonavir (400/100 mg kuljum) għal 14-il jum u ma' efavirenz għal 10 ijiem (600 mg kuljum). Delamanid mogħti f'kombinazzjoni mal-mediċini ta' kontra l-HIV, tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir u efavirenz, ma affettwax l-espożizzjoni għal dawn il-prodotti mediċinali.

Prodotti mediċinali bil-potenzjal li jtul il-QTc

Attenzjoni għandha tingħata meta jintuża delamanid f'pazjenti li diġà qed jirċievu prodotti mediċinali assoċjati mat-titwil ta' QT (ara sezzjoni 4.4). L-għoti fl-istess waqt ta' moxifloxacin u delamanid f'pazjenti b'MDR-TB ma ġiex studjat. Moxifloxacin mhux rakkomandat għall-użi f'pazjenti trattati b'delamanid.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm biss dejta limitata dwar l-użu ta' delamanid f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Delyba mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk delamanid jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika/tossikoloġika fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' delamanid u/jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Hu rakkomandat li nisa m'għandhomx iredgħu waqt it-ttrament b'Delyba.

Fertilità

Delyba ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Mhemmx tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' delamanid fuq il-fertilità fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Delyba hu mistenni li jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem makkinarju. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew ihaddmu magni jekk ihossu xi reazzjoni avversa b'impatt potenzjali fuq il-hila biex iwettqu dawn l-attivitatijiet (eż. uġiġh ta' ras huwa komuni ħafna u rogħda hija komuni).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina frekwenti osservati f'pazienti trattati b'delamanid + Programm Ottimizzat fl-Isfond (OBR, Optimised Background Regimen) (i.e. incidenza > 10 %) huma dardir (32.9 %), rimettar (29.9 %), uġiġh ta' ras (28.4 %), disturbi u disturbanzi tal-irqad (28.2 %), stordament (22.4 %) u gastrite (15.9 %) u nuqqas t'aptit (13.1 %).

Lista f'għamla tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina u l-frekwenzi huma bbażati fuq riżultati minn 2 provi kliniċi double-blind bi placebo bħala kontroll. Ir-reazzjonijiet avversi għal medicina huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u t-Terminu Preferut. Fi hdan kull Sistema tal-Klassifika tal-Organi, reazzjonijiet avversi huma elenkati skont kategoriji ta' frekwenza ta' komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella: Reazzjonijiet avversa tal-medicina għal delamanid

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza komuni hafna	Frekwenza komuni	Frekwenza mhux komuni
Disturbi endokrinali	-	Ipotirojdiżmu ^a	-
Disturbi fil-metabolizmu u tan-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	-	-
Disturbi psikjatriċi	Disturbi u disturbanzi tal-irqad ^b	Disturb psikotiku ^c Ansjetà ^d Dipressjoni ^e Allucinazzjoni ^f	-
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Uġiġh ta' ras ^g	Ipoestesija Rogħda	Letargija
Disturbi fil-qalb	-	L-ewwel grad ta' inblokk atriyoventrikulari Ekstrasistols ventrikulari Palpitazzjonijiet	-
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	-	Irritazzjoni tal-grizmejn	-
Disturbi gastrointestinali	Dardir Remettar Gastrite ^h	Dispepsja	-
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessut konnettiv	-	Dgħufija muskolari Spażmi muskolari	-
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	-	Uġiġh fis-sider	-
Investigazzjonijiet	-	Żieda tal-kortisol ⁱ Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma	-

Termini ta' każijiet li jirrappreżentaw l-istess kunċett mediku jew kundizzjoni huma raggruppati flimkien u rapportati bħala reazzjoni avversa unika fit-Tabella 'Reazzjoni avversi tal-medicina għal delamanid'. It-termini preferuti realment rapportati fil-provi kliniċi double-blind u li jikkontribwixxu għar-reazzjoni avversa rilevanti huma indikati f'parentesi, kif elenkati hawn isfel:

a. Ipotorojdiżmu (ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu primarju)

- b. Disturbi u disturbanzi tal-irqad (insomnija inizjali, insomnija, disturbi tal-irqad)
- c. Disturb psikotiku (psikozi akuta, disturbi psikotiku, psikozi reattiva, disturb psikotiku indott minn sustanzi)
- d. Ansjetà (ansjetà, disturbi tal-ansjetà, disturbi tal-ansjetà generalizzata)
- e. Dipressjoni (disturbi t'agğustament b'burdata dipressa, burdata dipressa, dipressjoni, dipressjoni mağğura, ansjetà mħallta ma' disturb dipressiv, disturb dipressiv persistenti, disturb skizoaffettiv ta' tip dipressiv)
- f. Allucinazzjoni (allucinazzjoni; allucinazzjoni, tal-udit; allucinazzjoni, viżwali; allucinazzjoni tal-mess; allucinazzjoni mħallta; allucinazzjoni ipnopompika; allucinazzjoni ipnagoğika)
- g. Uğigh ta' ras (skumdità fir-ras, uğigh ta' ras, emigranja, uğigh ta' ras minħabba s-sinus, uğigh ta' ras minħabba t-tensjoni, uğigh ta' ras vaskolari)
- h. Gastrite (gastrite kronika, gastrite, gastrite erosiva)
- i. Żieda fil-kortisol (sindrome ta' Cushing, iperadrenokorticiżmu, żieda fil-kortisol)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Titwil tal-intervall tal-ECG QT

F'pazjenti li rċewew doża totali ta' 200 mg delamanid kuljum fil-provi ta' fażi 2 u 3, iż-żieda kkorreguta medja ta' placebo f'QTcF mil-linja bażi kienet fil-medda minn 4.7 – 7.6 ms f'xahar u 5.3 ms – 12.1 ms f'xahrejn rispettivament. L-inċidenza ta' intervall QTcF > 500 ms kienet tvarja minn 0.6 % (1/161) - 2.1 % (7/341) f'pazjenti li rċewew doża totali ta' 200 mg delamanid kuljum kontra 0 % (0/160) – 1.2 % (2/170) ta' pazjenti li rċewew placebo + OBR, filwaqt li l-inċidenza ta' bidla f'QTcF mil-linja bażi > 60 ms kienet tvarja minn 3.1 % (5/161) – 10.3 % (35/341) f'pazjenti li rċewew doża totali ta' 200 mg delamanid kuljum kontra 0 % (0/160) – 7.1 (12/170) f'pazjenti li rċewew il-placebo.

Palpitazzjonijiet

Għal pazjenti li rċewew delamanid + OBR fil-provi ta' fażi 2 u 3, il-frekwenza kienet ta' 7.9 % (kategorija ta' frekwenza, komuni) meta mqabbla ma' frekwenza ta' 6.7 % f'pazjenti li rċewew placebo + OBR.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' studju (ara sezzjoni 5.1) f'37 pazjent pedjatriku bejn l-etajiet ta' 0 sa 17-il sena, il-frekwenza, tip u severità ta' reazzjonijiet avversi fi tfal huma mistennija li jkunu l-istess bħal fl-adulti. Każijiet ta' allucinazzjoni ġew rapportati l-aktar fil-popolazzjoni pedjatrika wara t-tqegħid fis-suq. L-inċidenza ta' allucinazzjoni fil-provi kliniċi kienet komuni fi tfal (5.4 %) u adulti (1 %).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva b'delamanid ma ġie osservat fi prova klinika. Madankollu, tagħrif addizzjonali kliniku wera li f'pazjenti li rċewew 200 mg darbtejn kuljum, i.e total ta' 400 mg delamanid kuljum, il-profil tas-sigurtà globali huwa komparabbli ma' dak ta' pazjenti li qed jirċievu d-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum. Minkejja dan, xi reazzjonijiet kienu osservati fi frekwenza oghla u r-rata ta' titwil ta' QT zdidiet f'manjera li kienet marbuta mad-doża. Trattament ta' doża eċċessiva għandha tinvolvi miżuri immedjati biex jitneħħa delamanid mill-passaġġ gastrointestinali u kura ta' appoġġ kif meħtieġ. Għandu jsir monitoraġġ frequent tal-ECG.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikobatterjali, mediċini għal trattament ta' tuberkulosi, Kodiċi ATC: J04AK06.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod t'azzjoni farmakoloġika ta' delamanid jinvolve l-impediment tas-sintesi tal-komponenti tar-riti ċellulari mikobatterjiċi, methoxy-mycolic u ketomycolic acid. Il-metaboliti identifikati ta' delamanid ma jurux attività antimikobatterika.

Attività kontra patoġeni speċifiċi

Delamanid m'għandux attività *in vitro* kontra speċi oħra ta' mikobatterja.

Reżistenza

Mutazzjoni f'wieħed mill-5 koenzimi ta' ġeni ta' F420 hija ssuġġerita bħala l-mekkaniżmu għar-reżistenza kontra delamanid għal mikobatterja. Fil-mikobatterja, il-frekwenzi *in vitro* għal reżistenza spontanja ta' delamanid kienu simili għal dawk għal isoniazid, u kienu oġġla minn dawk ta' rifampicin. Reżistenza għal delamanid għet dokumentata li sseħħ waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.4). Delamanid ma juri l-ebda reżistenza inkroċjata ma xi wieħed mill-prodotti mediċinali ta' kontra t-tuberkulosi attwalment użati għajr għal pretomanid. Studji *in-vitro* wrew reżistenza inkroċjata ma' pretomanid. Dan x'aktarx hu dovut minhabba li delamanid u pretomanid huma attivati permezz tal-istess rotta.

Kriterji għall-interpretazzjoni tat-testijiet ta' suxxettibilità

Meta jintuża 7H11 agar medium għal testijiet ta' suxxettibilità għall-mediċini, il-limitu epidemjoloġiku (ECOFF - *epidemiological cut-off*) rakkomandat u l-kriterji għall-interpretazzjoni tat-testijiet ta' suxxettibilità għal delamanid huma:

ECOFF 0.016 mg/L
Limitu Klinik (Clinical breakpoint) $S \leq 0.016$ mg/L; $R > 0.016$ mg/L
S = suxxettibbli; R = reżistenti

Tagħrif minn studji kliniċi

Delamanid ġie valutat f'żewġ provi double-blind, bi placebo bħala kontroll għat-trattament ta' MDR-TB. L-analiżi ta' SCC saru fuq il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata modifikata li kienet tinkludi pazjenti li kellhom kulturi pożittivi fil-linja bażi u l-iżolat kien reżistenti kemm għal isoniazid u rifampicin, i.e., kellhom MDR-TB.

Fl-ewwel prova (Prova 204), 64/141 (45.4 %) tal-pazjenti magħżula b'mod każwali biex jirċievu 100 mg BID + OBR u 37/125 (29.6 %) tal-pazjenti magħżula b'mod każwali biex jirċievu placebo (PLC) + OBR kisbu konverżjoni tal-kultura ta' sputum (SCC, sputum culture conversion) fuq xahrejn (jiġifieri żvilupp ta' *Mycobacterium tuberculosis* għall-ebda żvilupp matul l-ewwel xahrejn u miżmum għal xahar ieħor) ($p = 0.0083$). Iż-żmien sa SCC għall-grupp b'għażla każwali b'100 mg BID instab li hu iqsar milli għall-grupp każwali magħżul biex jirċievi placebo + OBR ($p = 0.0056$).

Fit-tieni prova (Prova 213), delamanid kien mogħti mill-ħalq BID f'doża ta' 100 mg bħala terapija miżjuda għal OBR għal xahrejn segwita b'200 mg darba kuljum għal 4 xhur. Il-ħin medjan sa SCC kien ta' 51 jum fil-grupp ta' delamanid + OBR meta mqabbel ma' 57 jum fil-grupp ta' PLC + OBR ($p = 0.0562$ permezz tal-modifikazzjoni stratifikata modifikata Peto-Peto tat-test tas-somma klassifikata Wilcoxon ta' Gehan). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu SCC (konverżjoni tal-kultura ta' sputum) wara l-perijodu ta' trattament ta' 6 xhur kien ta' 87.6 % (198/226) fil-grupp ta' trattament ta' delamanid + OBR ipparagunat ma' 86.1 % (87/101) fil-grupp ta' trattament tal-placebo + OBR ($p = 0.7131$).

Kull kultura nieqsa saż-żmien ta' SCC kienet preżunta li hija ta' kultura pożittiva fl-analiżi primarja. Saru żewġ analiżi ta' sensittività – analiżi tal-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem (*LOCF, last-observation carried forward) u analiżi li tuża metodoloġija ta' "bookending" (li kienet teħtieġ li l-kulturi preċedenti u sussegwenti kienu t-tnejn kulturi negattivi osservati għall-imputazzjoni ta' riżultat negattiv, inkella riżultat pożittiv kien imputat). It-tnejn urew ħin medjan iqsar ta' 13-il jum għal SCC fil-grupp ta' delamanid + OBR ($p = 0.0281$ għal LOCF u $p = 0.0052$ għal 'bookending').

Ir-reżistenza għal delamanid (imfisser bħala $MIC \geq 0.2 \mu\text{g/mL}$) ġiet osservata fil-linja bażi fi 2 minn 316-il pazjent fi Prova 204 u fi 2 minn 511-il pazjent fi Prova 213 (4 minn 827 pazjent [0.48 %]). Ir-reżistenza għal delamanid tfaċċat f'4 minn 341 pazjent (1.2 %) magħżulin b'mod każwali biex jirċievu delamanid għal 6 xhur fi Prova 213. Dawn l-erba' pazjenti kienu qed jirċievu żewġ prodotti mediċinali oħra minbarra delamanid.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi, is-sigurtà u l-effikaċja ta' delamanid flimkien ma' programm ta' kura fl-isfond (BR, background regimen) ġew evalwati fil-prova 242-12 -232 (farmakokinetiċi ta' 10 ijiem) segwiti mill-prova -233 (farmakokinetiċi, effikaċja u sigurtà), iż-żewġ provi bi grupp wiehed, b'tikketta tingħaraf, li kienu jinkludu 37 pazjent li kellhom età medjana ta' 4.55 snin (firxa bejn 0.78 sa 17.60 snin), 25 (67.6 %) kienu Ażjatiċi u 19 (51.4 %) kienu bniet.

Il-pazjenti pedjatriċi kienu arwolati f'erba' gruppi:

Grupp 1: 12 sa 17-il sena (7 pazjenti), grupp 2: 6 sa 11-il sena (6 pazjenti), grupp 3: 3 sa 5 snin (12-il pazjent) u grupp 4: 0 sa sentejn (12-il pazjent). Il-linja bażi tal-piż tal-ġisem medju globali tal-individwi kienet ta' 19.5 kg u fi gruppi 1, 2, 3 u 4, il-piżijiet tal-ġisem medji kienu 38.4, 25.1, 14.8 u 10.3 kg rispettivament.

Il-pazjenti kellhom infezzjoni MDR-TB ikkonfermat jew probabbli u kellhom itemmu 26 ġimgħa ta' trattament b'delamanid + OBR, segwiti b'OBR biss skont ir-rakkomandazzjoni tal-WHO. Il-pazjenti fi gruppi 1 u 2 rċevew pilloli miksija b'rita. Id-doża ta' delamanid fi grupp 1 kienet ta' 100 mg darbtejn kuljum u 50 mg darbtejn kuljum fi grupp 2. Id-doži mogħtija kienu oghla minn dożaġġ attwalment rakkomandat abbażi tal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-pazjenti fi gruppi 3 u 4 rċevew pilloli li jixterdu. Din il-formulazzjoni pedjatrika mhix bijoekwivalenti mal-pilloli miksija b'rita. Pazjenti fi grupp 3 kienu mogħtija 25 mg darbtejn kuljum u pazjenti fi grupp 4 kienu mogħtija doži bejn 10 mg darbtejn kuljum u 5 mg darba kuljum abbażi tal-piż tal-ġisem. Id-doži mogħtija fi grupp 4 kienu inqas mid-dożaġġ attwalment rakkomandat abbażi tal-piż fil-popolazzjoni pedjatrika.

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni saret minn fuq dejta ta' 2 provi pedjatriċi sabiex jiġu stabbiliti d-doži f'individwi pedjatriċi li jipprovdur esponiment għal delamanid simili għal dawk osservati f'individwi adulti b'MDR-TB. Dejta fit-tfal b'piż tal-ġisem inqas minn 10 kg kienet ristretta wisq biex jiġu determinati doži għal dik il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SKP ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità orali ta' delamanid titjeb meta jingħata ma' ikla standard b'madwar 2.7 darbiet meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu f'madwar 5 sigħat wara d-doża, ikun xi jkun it-teħid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Delamanid jingħaqad b'mod qawwi mal-proteini fil-plażma kollha b'rabta ma' proteini totali ta' $\geq 99.5\%$. Delamanid għandu volum apparenti kbir ta' distribuzzjoni (V_z/F ta' 2 100 L).

Bijotrasformazzjoni

Delamanid huwa prinċipalment metabolizzat bl-albumina fil-plażma u fi grad inqas minn CYP3A4. Il-profil metaboliku sħiħ ta' delamanid għadu mhux spjegat b'mod ċar, u jista' jkun hemm potenzjal ta' interazzjonijiet għal mediċina ma' prodotti mediċinali oħrajn koamministrati, jekk metaboliti mhux magħrufa sinifikanti jiġu skoperti. Il-metaboliti identifikati ma jurux attività antimikobatterika imma xi wħud jikkontribwixxu għat-titwil ta' QTc, prinċipalment minhabba DM-6705. Konċentrazzjonijiet tal-metaboliti identifikati jiżdiedu progressivament għal stadju fiss wara 6 sa 10 ġimgħat.

Eliminazzjoni

Delamanid jisparixxi mill-plażma b' $t_{1/2}$ ta' bejn 30 sa 38 siegħa. Delamanid ma jiġix eliminat fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni ta' delamanid fil-plażma tiżdid inqas mill-proporzjonalità mad-doża li tiżdied.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Waqt trattament bid-doži rakkomandati ta' delamanid fl-adolexxenti u tfal b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg (ara sezzjoni 4.2), esponiment simili fil-plażma nkiseb bħal fl-adulti.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Inqas minn 5 % tad-doża orali ta' delamanid tiġi rkuprata fl-awrina. Indeboliment tal-kliwi ħafif (50 mL/min < CrCLN < 80 mL/min) ma jidherx li jaffettwa l-esponiment ta' delamanid. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża ma hija meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Mhux magħruf jekk delamanid u l-metaboliti jitneħħewx b'mod sinifikanti permezz ta' emodijalisi jew dijalisi tal-peritoneu.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma hu kkonsidrat meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Delamanid mhux rakkomandat biex jingħata lil pazjenti b'indeboliment minn moderat għal sever.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda pazjent ta' ≥ 65 sena ma ġie inkluz fil-provi kliniċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Delamanid u/jew il-metaboliti tiegħu għandhom il-potenzjal li jaffettwaw ir-ripolarizzazzjoni kardijaka permezz ta' imblokk tal-kanali tal-potassju hERG. Fil-klieb, ġew osservati makrofaġi bir-raġħwa fit-tessut limfojdi ta' diversi organi varji waqt studji ta' tossiċità b'doži ripetuti. Ir-riżultat intwera li huwa parzjalment reversibbli; ir-rilevanza klinika ta' dan ir-riżultat għadha mhix magħrufa. Studji dwar doži ripetuti ta' tossiċità fil-fniek urew effett inibitorju ta' delamanid u/jew il-metaboliti tiegħu f'emboliżmu tad-demmi dipendenti fuq il-vitamina K. Fil-fniek fi studji dwar ir-riproduzzjoni, tossiċità embrijo-fetali kienet osservata f'dożaġġi maternali. Dejta farmakokinetika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' metaboliti ta' delamanid fil-firien mreddgħa, is- C_{max} ta' delamanid fil-halib tas-sider ikun 4 darbiet oġhla minn dak fid-demmi. Fi studji dwar it-tossiċità ġovanili fil-firien, ir-riżultati kollha marbuta mat-trattament b'delamanid kienu konsistenti ma' dawk innotati f'annimali adulti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hypromellose phthalate
Povidone (K-25)
all-rac- α -Tocopherol
Mannitol
Crospovidone
Sucralose
Silica, colloidal hydrated
Cherry micron OT-22685
Calcium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja ta' aluminju/aluminju:
48 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/875/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJON

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' April 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH (Marketing Authorization Holder – Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq) għandu jiftiehem dwar il-materjal edukattiv mal-Istati Membri, qabel it-tnedija. F'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv mal-awtorità nazzjonali kompetenti u jimplementa dan qabel it-tnedija.

L-MAH għandu jiżgura li l-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa involuti fil-kitba ta' riċetti, l-għoti u l-gestjoni jew l-amministrazzjoni ta' Deltija huma provduti b'materjal edukattiv.

1. Il-materjal edukattiv għal Fornituri fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (HCPs-Healthcare Providers) għandu jindirizza l-elementi ewlenin li ġejjin:

- SKP
- Reżistenza għall-medicina
- Riskju għal titwil tal-intervall ta' QT
- L-użu tal-medicina waqt it-tqala
- L-użu tal-medicina waqt it-treddigh.

2. Il-materjal edukattiv għal Pazjenti għandu jiġi fornut minn HCPs biex l-informazzjoni mgħotija fil-fuljett ta' tagħrif tiġi rinforzata u supplimentata. Din għandha tindirizza l-elementi ewlenin li ġejjin:

- L-użu tal-medicina waqt it-tqala
- L-użu tal-medicina waqt it-treddigh.

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu investigati aħjar l-użu ta' delamanid fi programmi ta' kura kombinata differenti, kif ukoll is-sigurtà, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), studju ta' Fażi III fl-adulti u l-adolesxenti, ikkontrollat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, b'tuberkulosi reżistenti għal diversi medicini, immexxi minn Médecins Sans Frontières (MSF), inkluż analiżi addizzjonali tad-data li tiffoka fuq l-evalwazzjoni ta' delamanid ibbażat fuq pjan maqbul tal-analiżi tal-istatistika.	Q2 2024

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN GHAL PAKKETTI TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita
delamanid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg delamanid

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

48 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/875/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Deltyba 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folji (Alu/Alu)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Delyba 50 mg pilloli miksija b'rita
delamanid

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

OTSUKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN GHAL PAKKETTI TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu delamanid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinxtered fiha 25 mg delamanid

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

48 pillola li tinxtered

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/875/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Deltyba 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folji (Alu/Alu)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu
delamanid

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

OTSUKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' Taghrif: Taghrif għall-pazjent

Deltyba 50 mg pilloli miksiya b'rita delamanid

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effetti sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina, peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, l-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Deltyba u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Deltyba
3. Kif għandek tiehu Deltyba
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Deltyba
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Deltyba u għal xiex jintuża

Deltyba fih is-sustanza attiva delamanid, antibijotiku għall-kura ta' tuberkolosi fil-pulmun ikkawżat minn batterja li ma jigux maqtula minn antibijotiċi komuni użati biex jikkuraw it-tuberkolosi. Dejjem għandu jittiehed flimkien ma' mediċini oħrajn għat-trattament ta' tuberkolosi. Deltyba jintuża f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi li jiżnu tal-inqas 10 kg.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Deltyba

Tiħux Deltyba

- jekk inti allergiku għal delamanid jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek livelli baxxi ħafna ta' albumina fid-demem tiegħek.
- jekk qed tiehu mediċini li jżidu b'mod qawwi l-attività ta' ċertu enzima tal-fwied msejha 'CYP450 3A4' (eż carbamazepine [mediċina użata għal trattament tal-epilessija u biex tevita aċċessjonijiet]).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier qabel tiehu Deltyba.

Qabel ma tibda tiehu Deltyba, u matul il-kura, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-attività elettrika tal-qalb tiegħek permezz ta' ECG (elettrokardjogramma) (reġistrazzjoni elettrika tal-qalb). It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja l-konċentrazzjoni ta' xi minerali u proteini li huma importanti għall-funzjoni tal-qalb tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek wiehed mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- għandek livelli mnaqqsa ta' albumina, potassju, manjesju jew calcium fid-demem.
- qalulek li għandek problema fil-qalb, per eżempju ritmu tal-qalb kajman (bradikardija) jew għandek storja ta' attacki tal-qalb (infart mijokardjaku).

- jekk għandek kondizzjoni msejha sindrome kongenitali ta' QT twil jew għandek mard tal-qalb serju jew problemi bir-ritmu tal-qalb.
- għandek mard tal-fwied jew mard tal-kliewi sever.

Tfal u adolexxenti

Deltyba mhux adattat għal tfal b'piż tal-gisem li hu inqas minn 10 kg peress li m'hemmx biżżejjed dejta disponibbli għal dawk il-pazjenti biex jiġu stabbiliti d-dożi korretti.

Mediċini oħra u Deltyba

Għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.
- jekk qed tiehu mediċini li jitrattaw fuq ir-ritmu abnormali tal-qalb (eż. amiodarone, disopramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
- jekk qed tiehu mediċini għat-trattament ta' psikosi (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide, jew thioridazine) jew dipressjoni.
- jekk qed tiehu ċertu mediċini antimikrobijali (eż. erythromycin, clarithromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedaquiline, jew pentamidine).
- jekk qed tiehu mediċini ta' kontra l-moffa li fihom triazole (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole).
- jekk qed tiehu ċertu mediċini għal trattament ta' reazzjonijiet allergiċi (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
- jekk qed tiehu ċertu mediċini għat-trattament tal-malarja (eż. halofantrine, quinine, chloroquine, artesunate/amodiaquine, dihydroartemisinin/piperaquine).
- jekk qed tiehu xi wieħed minn dawn li ġejjin: cisapride (użat għal kura ta' disturbi tal-istonku), droperidol (użat kontra r-remettar u l-emigranja), domperidone (użat kontra t-tqalligħ u r-remettar), diphemanil (użat biex jitratta disturbi tal-istonku jew għorieq eċċessiv), probucol (biex inaqqas il-kolesterol fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem), levomethadyl jew methadone (użat għat-trattament ta' vizzju tal-loppju), alkajlojds ta' vinca (mediċini ta' kontra l-kanċer), jew arsenic trioxide (użat biex jitratta ċertu tipi ta' lewkemja).
- jekk qed tiehu mediċini tal-HIV li fihom lopinavir/ritonavir, jew saquinavir.

Tista' tkun f'riskju akbar ta' bidliet perikolużi tar-ritmu tal-qalb.

Tqala u treddiġh

Deltyba jista' jikkaguna ħsara lit-tarbija mhix mwiġda. Mhuwiex normalment rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser iqis il-benefiċċji għalik kontra r-riskji għat-tarbija tiegħek meta Deltyba jittiehed waqt li inti tqila.

Mhux magħruf jekk delamanid jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh mhux rakkomandat waqt il-kura b'Deltyba.

Sewqan u thaddim ta' magni

Deltyba mistenni li jkollu influwenza moderata fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk ikollok effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex tikkoncentra u tirreagixxi, issuqx jew thaddimx magni.

Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita fihom lactose monohydrate

Jekk ġejt mgħarraf mit-tabib tiegħek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu dan il-prodott.

3. Kif għandek tiehu Deltyba

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata skont il-parir tat-tabib tiegħek hi:

Adulti, adolexxenti u tfal li għandhom piż tal-gisem ta' 50 kg jew iżjed: żewġ pilloli miksija b'rita ta' 50 mg li jittiehdu darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) għal 24 ġimgha.

Tfal b'piż tal-gisem ta' 30 kg jew aktar imma inqas minn 50 kg: pillola waħda miksija b'rita ta' 50 mg meħuda darbtejn kuljum għal 24 ġimgha.

Għal tfal b'piż tal-gisem ta' inqas minn 30 kg jekk jogħġbok ara l-fuljett tal-pakkett għal Delyba 25 mg pilloli li jinxterdu.

Il-pilloli miksija b'rita għandhom jittiehdu waqt jew wara ikla. Ibla' l-pilloli bl-ilma.

Jekk tieħu aktar Delyba milli suppost

Jekk hadt aktar pilloli mid-doża ordnata, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-isptar lokali tiegħek. Ftakar biex tieħu l-pakkett miegħek sabiex ikun ċar liema mediċina tkun hadt.

Jekk tinsa tieħu Delyba

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar dan. Madankollu, jekk ikun kwazi sar il-ħin għad-doża li jmiss, aqbeż id-doża maqbuża.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li nsejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Delyba

M'GħANDEKX tieqaf tieħu l-pilloli sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Meta twaqqaf qabel iż-żmien tista' tkun qed tippermetti l-batterji biex jirkupraw u jsiru reżistenti għal delamanid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10) irrapportati fi studji kliniċi b'Delyba kienu:

- Tnaqqis fl-aptit
- Irqad disturbat
- Thossok stordut
- Thossok imqalla' (mdardar)
- Uġiġħ ta' ras
- Irritazzjoni tal-istonku (gastrite)
- Rimettar

Effetti sekondarji rapportati b'mod komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10) irrapportati fi studji kliniċi b'Delyba kienu:

- Uġiġħ fis-sider
- Tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (ipotirojdiżmu)
- Difett fir-ritmu kardijaku li jippreddisponi għal sturdament, ħass ħażin u palpitazzjonijiet (QT tal-elettrokardjogramma mtawwal)
- Dipressjoni
- Thossok anzjuż (ansjetà)
- Alluċinazzjoni (tara, tisma' jew thoss affarijiet li mhumiex hemm)*
- Disturb fir-ritmu tal-qalb (imblokk atrioventrikulari tal-ewwel grad)
- Indiġestjoni (dispepsja)
- Taħbit tal-qalb irregolari (ekstrasistoles ventrikulari)

- Dgħufija muskolari
- Spażmi muskolari
- Tnemnim, sensazzjoni mnaqqsa fl-idejn u/jew is-saqajn (ipoestesija)
- Qalb tħabbat b'mod qawwi (palpitazzjonijiet)
- Żieda fil-livell ta' kortisol fid-demm tiegħek
- Ċaqliq (ta' spiss fl-idejn) (tregħid)
- Sinjali ta' psikożi: telf ta' kuntatt mar-realtà, bħal smiġħ, tisma' vuċijiet jew tara affarijiet li mhumiex hemm
- Irritazzjoni tal-griżmejn

*Każijiet kienu rapportati l-aktar fit-tfal.

Effetti sekondarji mhux komunament (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100) irrapportati fi studji kliniċi b'Deltyba kienu:

- Nuqqas t'enerġija (letarġija)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Deltyba

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna jew l-folja, wara 'EXP:'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadhomx jintużaw. Dawn il-miżuri jgħinu jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita

- Pillola waħda miksija b'rita fiha 50 mg tas-sustanza attiva delamanid.
- Is-sustanzi l-oħra huma hypromellose phthalate, povidone, all-rac- α -tocopherol, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, carmellose calcium, colloidal hydrated silica, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, macrogol 8000, titanium dioxide, talc, iron oxide (E172).

Kif jidher Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita u l-kontenut tal-pakkett

Deltyba 50 mg pilloli miksija b'rita huma tondi, u ta' lewn isfar.

Deltyba jiġi f'pakketti ta' 48 pillola miksija b'rita f'folji tal-aluminju/aluminju.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Il-Ġermanja

Tel: +49 (0)89 206020 500

Il-Manifattur:
R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}>.

Din il-medicina nghatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' Taghrif: Taghrif għall-pazjent

Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu delamanid

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effetti sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina, peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, l-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Deltyba u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Deltyba
3. Kif għandek tiehu Deltyba
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Deltyba
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Deltyba u għal xiex jintuża

Deltyba fih is-sustanza attiva delamanid, antibijotiku għall-kura ta' tuberkolosi fil-pulmun ikkawżat minn batterja li ma jigux maqtula minn antibijotiċi komuni użati biex jikkuraw it-tuberkolosi. Dejjem għandu jittiehed flimkien ma' mediċini oħrajn għat-trattament ta' tuberkolosi. Deltyba jintuża f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi li jiżnu tal-inqas 10 kg.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Deltyba

Tiħux Deltyba

- jekk inti allergiku għal delamanid jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek livelli baxxi ħafna ta' albumina fid-demem tiegħek.
- jekk qed tiehu mediċini li jżidu b'mod qawwi l-attività ta' ċertu enzima tal-fwied msejha 'CYP450 3A4' (eż carbamazepine [mediċina użata għal trattament tal-epilessija u biex tevita aċċessjonijiet]).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier qabel tiehu Deltyba.

Qabel ma tibda tiehu Deltyba, u matul il-kura, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-attività elettrika tal-qalb tiegħek permezz ta' ECG (elettrokardjogramma) (reġistrazzjoni elettrika tal-qalb). It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja l-konċentrazzjoni ta' xi minerali u proteini li huma importanti għall-funzjoni tal-qalb tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek wiehed mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- għandek livelli mnaqqsa ta' albumina, potassju, manjesju jew calcium fid-demem.
- qalulek li għandek problema fil-qalb, per eżempju ritmu tal-qalb kajman (bradikardija) jew għandek storja ta' attacki tal-qalb (infart mijokardijaku).

- jekk għandek kondizzjoni msejha sindrome kongenitali ta' QT twil jew għandek mard tal-qalb serju jew problemi bir-ritmu tal-qalb.
- għandek mard tal-fwied jew mard tal-kliewi sever.

Tfal u adolexxenti

Deltyba mhux adattat għal tfal b'piż tal-gisem li hu inqas minn 10 kg peress li m'hemmx biżżejjed dejta disponibbli għal dawk il-pazjenti biex jiġu stabbiliti d-dożi korretti.

Mediċini oħra u Deltyba

Għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.
- jekk qed tiehu mediċini li jittrattaw fuq ir-ritmu abnormali tal-qalb (eż. amiodarone, disopramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
- jekk qed tiehu mediċini għat-trattament ta' psikosi (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide, jew thioridazine) jew dipressjoni.
- jekk qed tiehu ċertu mediċini antimikrobijali (eż. erythromycin, clarithromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedaquiline, jew pentamidine).
- jekk qed tiehu mediċini ta' kontra l-moffa li fihom triazole (eż. fluconazole, itraconazole, voriconazole).
- jekk qed tiehu ċertu mediċini għal trattament ta' reazzjonijiet allergiċi (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
- jekk qed tiehu ċertu mediċini għat-trattament tal-malarja (eż. halofantrine, quinine, chloroquine, artesunate/amodiaquine, dihydroartemisinin/piperaquine).
- jekk qed tiehu xi wieħed minn dawn li ġejjin: cisapride (użat għal kura ta' disturbi tal-istonku), droperidol (użat kontra r-remettar u l-emigranja), domperidone (użat kontra t-tqalligħ u r-remettar), diphemanil (użat biex jittratta disturbi tal-istonku jew għorieq eċċessiv), probucol (biex inaqqas il-kolesterol fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem), levomethadyl jew methadone (użat għat-trattament ta' vizzju tal-loppju), alkajlojds ta' vinca (mediċini ta' kontra l-kanċer), jew arsenic trioxide (użat biexx jittratta ċertu tipi ta' lewkemja).
- jekk qed tiehu mediċini tal-HIV li fihom lopinavir/ritonavir, jew saquinavir.

Tista' tkun f'riskju akbar ta' bidliet perikolużi tar-ritmu tal-qalb.

Tqala u treddiġh

Deltyba jista' jikkaguna ħsara lit-tarbija mhix mwiġda. Mhuwiex normalment rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser iqis il-benefiċċji għalik kontra r-riskji għat-tarbija tiegħek meta Deltyba jittiehed waqt li inti tqila.

Mhux magħruf jekk delamanid jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh mhux rakkomandat waqt il-kura b'Deltyba.

Sewqan u thaddim ta' magni

Deltyba mistenni li jkollu influwenza moderata fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk ikollok effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex tikkoncentra u tirreagixxi, issuqx jew thaddimx magni.

3. Kif għandek tiehu Deltyba

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata skont il-parir tat-tabib tiegħek hi:

Tfal b'piż tal-gisem ta' 20 kg jew aktar imma inqas minn 30 kg: żewġ pilloli li jinxterdu ta' 25 mg filgħodu u pillola waħda li tinxtered ta' 25 mg filgħaxija.

Tfal b'piz tal-gisem ta' 10 kg jew aktar imma inqas minn 20 kg: pillola waħda li tinxtered ta' 25 mg filgħodu u pillola waħda ta' 25 mg li tinxtered filgħaxija.

Għal tfal b'piz ta' 30 kg jew aktar jekk jogħgħbok ara l-fuljett ta' tagħrif għal Delyba 50 mg pilloli miksija b'rita.

Il-pilloli li jinxterdu jridu jittieħdu waqt jew eżatt wara ikla.

Qiegħed il-pillol(a/i) ta' 25 mg li tinxtered/jinxterdu f'tazza jew kikkra. Ferra' 10 sa 15 mL ilma (daqs mgħarfa waħda) għal kull pillola ta' 25 mg li tinxtered fil-kikkra jew tazza. Stenna sakemm il-pillol(a/i) li tinxtered/jinxterdu tinhall/jinħallu kompletament (madwar 30 sekonda) u dawwar bil-mod sabiex toħloq sospensjoni uniformi. Is-sospensjoni bajdanija li tirriżulta għandha tinxtorob minnufih. Minn hemm 'il quddiem, 10 sa 15 ml ta' ilma oħra (daqs mgħarfa waħda) għal kull pillola ta' 25 mg li tinxtered għandhom jiziedu fit-tazza jew kikkra, tiddawwar bil-mod biex jiġi żgurat li s-sospensjoni li jista' jkun fadal tiġi mxerrda u din is-sospensjoni li tirriżulta għanda tinxtorob ukoll minnufih.

Jekk tieħu aktar Delyba milli suppost

Jekk ħadt aktar pilloli mid-doża ordnata, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-isptar lokali tiegħek. Ftakar biex tieħu l-pakkett miegħek sabiex ikun ċar liema medicina tkun ħadt.

Jekk tinsa tieħu Delyba

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar dan. Madankollu, jekk ikun kwazi sar il-hin għad-doża li jmiss, aqbeż id-doża maqbuża.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li nsejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Delyba

M'GHANDEKX tieqaf tieħu l-pilloli sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Meta twaqqaf qabel iż-żmien tista' tkun qed tippermetti l-batterji biex jirkupraw u jsiru rezistenti għal delamanid.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10) irrapportati fi studji kliniċi b'Delyba kienu:

- Tnaqqis fl-aptit
- Irqad disturbat
- Thossok stordut
- Thossok imqalla' (mdardar)
- Uġiġħ ta' ras
- Irritazzjoni tal-istonku (gastrite)
- Rimettar

Effetti sekondarji rapportati b'mod komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10) irrapportati fi studji kliniċi b'Delyba kienu:

- Uġiġħ fis-sider
- Tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (ipotirojdiżmu)
- Difett fir-ritmu kardijaku li jippreddisponi għal sturdament, hass ħazin u palpitazzjonijiet (QT tal-elettrokardjogramma mtawwal)
- Dipressjoni

- Thossok anzjuż (ansjetà)
- Allucinazzjoni (tara, tisma' jew thoss affarijiet li mhumiex hemm)*
- Disturb fir-ritmu tal-qalb (imblokk atrioventrikulari tal-ewwel grad)
- Indigestjoni (dispepsja)
- Taħbit tal-qalb irregolari (ekstrasistoles ventrikulari)
- Dgħufija muskolari
- Spażmi muskolari
- Tnemnim, sensazzjoni mnaqqsa fl-idejn u/jew is-saqajn (ipoestesija)
- Qalb tħabbat b'mod qawwi (palpitazzjonijiet)
- Żieda fil-livell ta' kortisol fid-demem tiegħek
- Čaqliq (ta' spiss fl-idejn) (tregħid)
- Sinjali ta' psikożi: telf ta' kuntatt mar-realtà, bħal smigħ, tisma' vuċijiet jew tara affarijiet li mhumiex hemm
- Irritazzjoni tal-grizmejn

*Każijiet kienu rapportati l-aktar fit-tfal.

Effetti sekondarji mhux komunament (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100) irrapportati fi studji kliniċi b'Deltyba kienu:

- Nuqqas t'enerġija (letarġija)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Deltyba

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna jew l-folja, wara 'EXP:'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadhomx jintużaw. Dawn il-miżuri jgħinu jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu

- Pillola waħda li tinxtered fiha 25 mg tas-sustanza attiva delamanid.
- Is-sustanzi l-oħra huma hypromellose phthalate, povidone (K-25), all-rac- α -tocopherol, mannitol, crospovidone, sucralose, colloidal hydrated silica, cherry micron OT-22685, calcium stearate.

Kif jidher Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu u l-kontenut tal-pakkett

Deltyba 25 mg pilloli li jinxterdu huma tondi u bojod għal offwajt.

Deltyba jiġi f'pakketti ta' 48 pillola li jinxterdu f'folji tal-aluminju/aluminju.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Il-Ġermanja

Tel: +49 (0)89 206020 500

Il-Manifattur:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}>.

Din il-medicina nghatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li ghad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.