

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține delamanid 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat filmat de culoare galbenă și formă rotundă, cu diametrul de 11,7 mm, marcat cu „DLM” și „50” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Deltyba este indicat pentru utilizare în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tuberculoza pulmonară plurirezistentă la medicamente la pacienți adulți, adolescenți, copii și sugari cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg, atunci când un regim terapeutic eficace nu poate fi altfel constituit din motive de rezistență sau tolerabilitate (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

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

Doze

Adulți

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

Adolecenți și copii

Copii și adolecenți cu o greutate corporală de:

- ≥ 30 kg până la < 50 kg: doza recomandată este de 50 mg de două ori pe zi, timp de 24 săptămâni.
- ≥ 50 kg: doza recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, timp de 24 săptămâni.

Pentru pacienții cu o greutate corporală sub 30 kg, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Deltyba 25 mg comprimate dispersabile.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu sunt disponibile date pentru pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolecenți

Siguranța și eficacitatea Deltyba la copii cu greutate corporală sub 10 kg nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Delamanid trebuie administrat împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există date privind tratamentul cu delamanid administrat timp de mai mult de 24 săptămâni consecutive (vezi pct. 4.2).

Nu există date clinice privind utilizarea delamanid pentru tratamentul

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

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

Rezistența la delamanid

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

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu delamanid s-a observat prelungirea intervalului QT. Această prelungire se accentuează lent în timp în primele 6 până la 10 săptămâni de tratament, după care rămâne constantă. Prelungirea QTc este foarte strâns corelată cu metabolitul major al delamanid, DM-6705. Albumina plasmatică și CYP3A4 reglează formarea și, respectiv, metabolizarea DM-6705 (vezi mai jos Considerații speciale).

Recomandări generale

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

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

Considerații speciale

Factori de risc cardiac

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

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

Hipoalbuminemie

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

Administrare concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea delamanid concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a fost asociată cu o expunere cu 30 % mai mare la metabolitul DM-6705, care s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc. Prin urmare, în cazul în care se consideră că este necesară administrarea delamanid concomitent cu orice inhibitor puternic al CYP3A4, se recomandă menținerea unei monitorizări foarte frecvente prin ECG pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Administrarea delamanid concomitent cu chinolone

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Nu există date privind utilizarea delamanid la pacienți cu insuficiență renală severă, și nu se recomandă utilizarea medicamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți

Deltyba comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra delamanidului

Inductori ai citocromului P450 3A4

Studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși au indicat o expunere scăzută la delamanid de până la 45 % după 15 zile de administrare concomitentă a unui inductor puternic al citocromului P450 (CYP) 3A4 (rifampicină 300 mg zilnic) cu delamanid (200 mg zilnic). Nu s-a observat o scădere clinic relevantă a expunerii la delamanid în cazul administrării inductorului slab efavirenz în doză de 600 mg pe zi, timp de 10 zile concomitent cu delamanid 100 mg de două ori pe zi.

Medicamente anti-HIV

În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir disoproxil (245 mg pe zi) sau lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Expunerea la delamanid a rămas neschimbată (o diferență < 25 %) în cazul administrării concomitente cu medicamentele anti-HIV tenofovir disoproxil și efavirenz, dar a crescut ușor în cazul administrării concomitente cu tratament anti-HIV cu asocierea lopinavir/ritonavir.

Efecte ale delamanidului asupra altor medicamente

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

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

Medicamente antituberculoase

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (200 mg pe zi) și în asociere cu rifampicină/izoniazidă/pirazinamidă (300/720/1 800 mg pe zi) sau etambutol (1 100 mg pe zi) timp de 15 zile. Expunerea la medicamentele antituberculoase administrate concomitent (rifampicină [R]/ izoniazidă [H]/ pirazinamidă [Z]) nu a fost afectată. Administrarea concomitentă cu delamanid a crescut în mod semnificativ concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale etambutol, cu aproximativ 25 %. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută.

Medicamente anti-HIV

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir disoproxil (245 mg pe zi), lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Administrarea concomitentă a delamanid cu medicamentele anti-HIV tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir și efavirenz, nu a afectat expunerea la aceste medicamente.

Medicamente cu potențial de prelungire a intervalului QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea delamanid la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Delyba nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă delamanid/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția delamanid/metaboliților săi în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Delyba.

Fertilitatea

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

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

Este de așteptat ca Delyba să influențeze moderat capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă orice

reacție adversă cu posibil impact asupra capacității de a efectua aceste activități (de exemplu cefaleea este foarte frecventă și tremorul este frecvent).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament observate la pacienții tratați cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond (cu o incidență de respectiv > 10 %) sunt greață (32,9 %), vărsături (29,9 %), cefalee (28,4 %), anomalii și tulburări ale somnului (28,2 %), amețeli (22,4 %), gastrită (15,9 %) și scădere a apetitului alimentar (13,1 %).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Lista reacțiilor adverse la medicament și frecvențele se bazează pe rezultatele provenite din 2 studii clinice în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și pe baza terminologiei consacrate. În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt menționate în funcție de frecvență, ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel: Reacțiile adverse la medicamentul delamanid

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări endocrine	-	Hipotiroidism ^a	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	-	-
Tulburări psihice	Anomalii și tulburări ale somnului ^b	Tulburare psihotică ^c Agitație ^d Depresie ^e Halucinații ^f	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee ^g	Hipoestezie Tremor	Letargie
Tulburări cardiace	-	Bloc atrioventricular de gradul I Extrasistole ventriculare Palpitații	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	Iritație la nivelul gâtului	-
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Gastrită ^h	Dispepsie	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	-	Slăbiciune musculară Spasme musculare	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	-	Durere toracică	-

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	-	Valori crescute ale cortizolului în sânge ⁱ Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	-

Termenii folosiți pentru descrierea evenimentului care reprezintă același concept sau aceeași afecțiune medicală au fost grupați împreună și raportați drept o singură reacție adversă la medicament în tabelul „Reacțiile adverse la medicamentul delamanid”. Termenii preferați raportați efectiv în studiile clinice în regim dublu-orb și care contribuie la reacțiile adverse relevante ale medicamentului sunt indicați între paranteze, așa cum sunt enumerați mai jos:

- a. Hipotiroidism (hipotiroidism, hipotiroidism primar)
- b. Afecțiuni și tulburări ale somnului (insomnie inițială, insomnie, tulburări de somn)
- c. Tulburare psihotică (psihoză acută, tulburare psihotică, psihoză reactivă, tulburare psihotică indusă de substanțe)
- d. Anxietate (anxietate, tulburare de anxietate, tulburare de anxietate generalizată)
- e. Depresie (tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă, dispoziție depresivă, depresie, episod depresiv major, tulburare mixtă de anxietate și depresie, tulburare depresivă persistentă, tulburare schizoafectivă de tip depresiv)
- f. Halucinații (halucinații, halucinații auditive, halucinații vizuale, halucinații tactile, halucinații mixte, halucinații hipnopompice, halucinații hipnagogice)
- g. Cefalee (disconfort la nivelul capului, cefalee, migrenă, cefalee sinusală, cefalee de tensiune, cefalee vasculară)
- h. Gastrită (gastrită cronică, gastrită, gastrită erozivă)
- i. Valori crescute ale cortizolului în sânge (sindrom Cushing, hiperadrenocorticism, valori crescute ale cortizolului în sânge)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Prelungirea intervalului QT pe ECG

La pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid în cadrul studiilor de fază 2 și 3, creșterea medie corectată cu placebo a intervalului QTcF față de momentul inițial a variat între 4,7 - 7,6 ms după 1 lună și, respectiv, 5,3 ms - 12,1 ms după 2 luni. Incidența unei valori a intervalului QTcF > 500 ms a variat de la 0,6 % (1/161) la 2,1 % (7/341) la pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid, față de 0 % (0/160) - 1,2 % (2/170) la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond, în timp ce incidența unei modificări a intervalului QTcF față de momentul inițial > 60 ms a variat între 3,1 % (5/161) și 10,3 % (35/341) la pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid, față de 0 % (0/160) - 7,1 % (12/170) la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Palpitații

În cazul pacienților tratați cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond în cadrul studiilor de fază 2 și 3, frecvența a fost de 7,9 % (clasa de frecvență – reacții adverse frecvente), comparativ cu o frecvență de 6,7 % observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond.

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu (vezi pct. 5.1) efectuat la 37 sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se preconizează a fi similare cu cele observate la adulți.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de halucinații, predominant la copii și adolescenți. Incidența halucinațiilor în studiile clinice a fost mai frecventă la copii (5,4%) și adulți (1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu delamanid în studiile clinice. Totuși, date clinice suplimentare au arătat că în cazul pacienților cărora li se administrează 200 mg de două ori pe zi, respectiv o doză totală de 400 mg de delamanid pe zi, profilul general de siguranță este comparabil cu cel al pacienților cărora li se administrează doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, unele reacții au fost observate cu o frecvență mai mare, iar incidența cazurilor de prelungire a intervalului QT a crescut dependent de doză. Tratatamentul supradozajului trebuie să includă măsuri imediate de îndepărtare a delamanidului din tractul gastrointestinal și tratament simptomatic după cum este necesar. Se recomandă monitorizare frecventă prin efectuarea de investigații ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK06.

Mecanism de acțiune

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

Activitate împotriva agenților patogeni specifici

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

Rezistența

Mutația la nivelul uneia din cele 5 gene ale coenzimei F420 este sugerată ca fiind mecanismul de rezistență al micobacteriilor împotriva delamanid. La nivelul micobacteriilor, frecvențele *in vitro* de rezistență spontană la delamanid au fost similare cu cele pentru izoniazidă, și au fost mai mari decât cele pentru rifampicină. Apariția rezistenței la delamanid în timpul tratamentului a fost documentată (vezi pct. 4.4). Delamanid nu manifestă rezistență încrucișată cu niciunul din medicamentele antituberculoase utilizate curent, cu excepția pretomanidului. Studiile *in vitro* au evidențiat rezistență încrucișată cu pretamanidul. Aceasta poate fi atribuită probabil activării delamanidului și pretomanidului pe aceeași cale.

Criterii interpretative pentru testarea sensibilității

La utilizarea unui mediu agar 7H11 pentru testarea sensibilității la medicament, pragul epidemiologic (*epidemiological cut-off* [ECOFF]) recomandat și criteriile interpretative pentru testarea sensibilității pentru delamanid sunt:

ECOFF: 0,016 mg/l

Valoare critică clinică: $S \leq 0,016$ mg/l; $R > 0,016$ mg/l

S = sensibil; R = rezistent

Date din studii clinice

Delamanid a fost evaluat în cadrul a două studii în regim dublu-orb, controlate cu placebo, pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente. S-au efectuat analize ale CCS la populația cu intenție de tratament modificată, care a inclus pacienți cu culturi pozitive la momentul inițial și la care izolatul a fost rezistent atât la izoniazidă, cât și la rifampicină, adică aveau tuberculoză plurirezistentă la medicamente.

În cadrul primului studiu (Studiul 204), 64/141 (45,4 %) pacienți randomizați pentru a li se administra 100 mg delamanid de 2 ori pe zi + regim terapeutic optimizat de fond și 37/125 (29,6 %) pacienți randomizați pentru a li se administra placebo (PLC) + regim terapeutic optimizat de fond au obținut conversia culturii din spută (CCS) (adică conversia de la prezența creșterii *Mycobacterium tuberculosis* la absența oricărei creșteri după primele 2 luni și menținerea timp de încă 1 lună) ($p = 0,0083$). S-a constatat, de asemenea, că timpul până la CCS pentru grupul randomizat la administrarea de delamanid 100 mg de 2 ori pe zi a fost mai scurt decât cel pentru grupul randomizat la administrarea de placebo + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0056$).

În cadrul celui de-al doilea studiu (Studiul 213), delamanid a fost administrat pe cale orală la o doză de 100 mg de 2 ori pe zi, ca terapie adăugată la un regim terapeutic optimizat de fond timp de 2 luni, urmat de administrarea unei doze de 200 mg o dată pe zi timp de 4 luni. Timpul median până la CCS a fost de 51 zile în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond, comparativ cu 57 zile în grupul cu PLC + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0562$ folosind stratificarea modificată Peto-Peto a testului logaritmic Wilcoxon-Gehan). Proporția de pacienți care au obținut CCS (conversia culturii din spută) după o perioadă de tratament de 6 luni a fost de 87,6 % (198/226) în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond, comparativ cu 86,1 % (87/101) în grupul de tratament cu placebo + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,7131$).

În cadrul analizei primare s-a presupus că toate culturile lipsă până la momentul CCS au fost culturi pozitive. S-au efectuat două analize de sensibilitate – o analiză cu extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last-observation-carried-forward*, LOCF) și o analiză care a utilizat metodologia „bookending” (care a impus ca atât cultura anterioară, cât și cultura ulterioară să fie negative pentru a clasifica rezultatul drept negativ; în caz contrar rezultatul a fost clasificat ca fiind pozitiv). Ambele au indicat un timp median până la CCS cu 13 zile mai scurt în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0281$ pentru LOCF și $p = 0,0052$ pentru metoda „bookending”).

Rezistența la delamanid (definită drept CIM $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) a fost observată la momentul inițial la 2 din 316 pacienți în cadrul Studiului 204 și la 2 din 511 pacienți în cadrul Studiului 213 (4 din 827 pacienți [0,48 %]). Rezistența la delamanid a apărut la 4 din 341 pacienți (1,2 %) randomizați pentru a li se administra delamanid timp de 6 luni în cadrul Studiului 213. Acestor patru pacienți li se administrau numai alte două medicamente în plus față de delamanid.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica, siguranța și eficacitatea delamanid în asociere cu un regim terapeutic de fond (RTF) au fost evaluate în cadrul studiului 242-12-232 (10 zile pentru farmacocinetică), urmat de studiul -233 (farmacocinetică, eficacitate și siguranță), ambele fiind studii în regim deschis, cu un singur braț, care au inclus 37 pacienți cu o vârstă mediană de 4,55 ani (interval 0,78-17,60 ani); 25 (67,6%) erau asiatici și 19 (51,4%) erau de sex feminin.

Pacienții pediatrici au fost înrolați în patru grupuri:

Grupul 1: între 12 și 17 ani (7 pacienți), grupul 2: între 6 și 11 ani (6 pacienți), grupul 3: între 3 și 5 ani (12 pacienți) și grupul 4: între 0 și 2 ani (12 pacienți). Media generală a greutateii corporale a subiecților la momentul inițial a fost de 19,5 kg, iar în grupurile 1, 2, 3 și 4, greutatea corporală medii au fost de 38,4, 25,1 și, respectiv, 10,3 kg.

Pacienții aveau tuberculoză plurirezistentă la medicamente confirmată sau probabilă și urmau să finalizeze 26 săptămâni de tratament cu delamanid+RTOF, urmat de RTOF în monoterapie, conform recomandărilor OMS. Pacienților din grupurile 1 și 2 li s-au administrat comprimate filmate. Doza de

delamanid a fost de 100 mg de două ori pe zi pentru grupul 1 și de 50 mg de două ori pe zi pentru grupul 2. Dozele administrate au fost mai mari decât doza recomandată în prezent pe baza greutateii corporale la pacienții copii și adolescenți. Pacienților din grupurile 3 și 4 li s-au administrat comprimate dispersabile. Această formă de prezentare pentru copii și adolescenți nu este bioechivalentă cu cea a comprimatelor filmate. Pacienților din grupul 3 li s-au administrat 25 mg de două ori pe zi, iar pacienților din grupul 4 li s-au administrat doze între 10 mg de două ori pe zi și 5 mg de două ori pe zi, în funcție de greutatea corporală. Doza administrată în grupul 4 a fost mai mică decât doza raportată recomandată în prezent pe baza greutateii corporale la copii și adolescenți. S-a efectuat o analiză a proprietăților farmacocinetice în cadrul populației, utilizând datele din cadrul celor 2 studii la copii și adolescenți, pentru a stabili dozele care ar oferi pacienților copii și adolescenți expuneri la delamanid similare celor observate la subiecții adulți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente. Datele provenite de la copii cu o greutate corporală sub 10 kg au fost prea limitate pentru a stabili dozele pentru această grupă de pacienți.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atunci când este administrat cu o masă standard, biodisponibilitatea orală a delamanid crește de aproximativ 2,7 ori comparativ cu condițiile administrării *à jeun*. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în aproximativ 4 ore după administrarea dozei, indiferent de aportul alimentar.

Distribuție

Delamanid se leagă în proporție mare de toate proteinele plasmatice, cu un procent de legare de proteinele totale de $\geq 99,5\%$. Delamanid are un volum de distribuție aparent cu valoare mare (V_z/F de 2 100 l).

Metabolizare

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

Eliminare

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la delamanid crește mai lent decât direct proporțional odată cu creșterea dozei.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

În timpul tratamentului cu dozele recomandate de delamanid la copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg (vezi pct. 4.2), s-au obținut concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulți.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hipromeloză ftalat

Povidonă

all-*rac*- α -Tocoferol

Celuloză microcristalină

Glicolat de amidon sodic (tip A)

Carmeloză calcică

Silicat coloidal hidratat

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Filmul comprimatului

Hipromeloză

Macrogol 8000

Dioxid de titan

Talc
Oxid de fer galben (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Aluminiu/Aluminiu:
48 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

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

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 25 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține delamanid 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat dispersabil

Comprimat dispersabil de culoare albă până la aproape albă și formă rotundă, cu diametrul de 11 mm, marcat cu „DLM” și „25” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Deltyba este indicat pentru utilizare în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tuberculoza pulmonară plurirezistentă la medicamente la pacienți adulți, adolescenți, copii și sugari cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg, atunci când un regim terapeutic eficace nu poate fi altfel constituit din motive de rezistență sau tolerabilitate (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

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

Doze

Adulți

Pentru pacienții adulți, se recomandă utilizarea comprimatelor filmate; vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Deltyba 50 mg comprimate filmate.

Adolescenți, copii și sugari

Sugari, copii și adolescenți cu o greutate corporală de:

- ≥ 10 kg până la < 20 kg: doza recomandată este de 25 mg de două ori pe zi, timp de 24 săptămâni.
- ≥ 20 kg până la < 30 kg: doza recomandată este de 50 mg în fiecare dimineață și 25 mg în fiecare seară, timp de 24 săptămâni.

Pentru pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau mai mult, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Delyba 50 mg comprimate filmate.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu sunt disponibile date pentru pacienții vârstnici. Pentru pacienții adulți, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Delyba 50 mg comprimate filmate.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Delyba la copii cu greutate corporală sub 10 kg nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Delamanid trebuie administrat împreună cu alimente.

Comprimatele dispersabile trebuie dispersate în apă utilizând 10 până la 15 ml pentru fiecare comprimat dispersabil de 25 mg, iar suspensia albicioasă rezultată trebuie ingerată imediat. Ulterior, trebuie adăugată o cantitate suplimentară de 10 până la 15 ml de apă pentru fiecare comprimat dispersabil în pahar sau ceașcă, pentru a se asigura dispersarea eventualei cantități rămase de suspensie, iar suspensia rezultată trebuie de asemenea ingerată.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există date privind tratamentul cu delamanid administrat timp de mai mult de 24 săptămâni consecutive (vezi pct. 4.2).

Nu există date clinice privind utilizarea delamanid pentru tratamentul

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

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

Rezistența la delamanid

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

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu delamanid s-a observat prelungirea intervalului QT. Această prelungire se accentuează lent în timp în primele 6 până la 10 săptămâni de tratament, după care rămâne constantă. Prelungirea QTc este foarte strâns corelată cu metabolitul major al delamanid, DM-6705. Albumina plasmatică și CYP3A4 reglează formarea și, respectiv, metabolizarea DM-6705 (vezi mai jos Considerații speciale).

Recomandări generale

Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului și în fiecare lună pe toată durata tratamentului cu delamanid. Dacă se observă o valoare a QTcF > 500 ms fie înainte de prima doză de delamanid, fie în timpul tratamentului cu delamanid, este indicat ca tratamentul cu delamanid să nu fie inițiat, sau, respectiv, să fie oprit. Dacă durata intervalului QTc depășește 450 ms pentru bărbați, respectiv 470 ms pentru femei în timpul tratamentului cu delamanid, acești pacienți trebuie să beneficieze de monitorizare ECG mai frecventă. Se recomandă de asemenea obținerea, la momentul inițial, a valorilor serice ale electroliților, de exemplu potasiul, și corectarea acestora dacă nu sunt normale.

Considerații speciale

Factori de risc cardiac

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

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

- Anumite antihistaminice fără efect sedativ (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină).
- Anumite medicamente antimalarice cu potențial de prelungire al intervalului QT (de exemplu halofantrină, chinină, clorochină, artesunat/amodiachină, dihidroartemisinină/piperachină).
- Cisaprid, droperidol, domperidonă, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadonă, alcaloizi vinca, trioxid de arsen.

Hipoalbuminemie

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

Administrare concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea delamanid concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a fost asociată cu o expunere cu 30 % mai mare la metabolitul DM-6705, care s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc. Prin urmare, în cazul în care se consideră că este necesară administrarea delamanid concomitent cu orice inhibitor puternic al CYP3A4, se recomandă menținerea unei monitorizări foarte frecvente prin ECG pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Administrarea delamanid concomitent cu chinolone

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Nu există date privind utilizarea delamanid la pacienți cu insuficiență renală severă, și nu se recomandă utilizarea medicamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra delamanidului

Inductori ai citocromului P450 3A4

Studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși au indicat o expunere scăzută la delamanid de până la 45 % după 15 zile de administrare concomitentă a unui inductor puternic al citocromului P450 (CYP) 3A4 (rifampicină 300 mg zilnic) cu delamanid (200 mg zilnic). Nu s-a observat o scădere clinic relevantă a expunerii la delamanid în cazul administrării inductorului slab efavirenz în doză de 600 mg pe zi, timp de 10 zile concomitent cu delamanid 100 mg de două ori pe zi.

Medicamente anti-HIV

În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir disoproxil (245 mg pe zi) sau lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Expunerea la delamanid a rămas neschimbată (o diferență < 25 %) în cazul

administrării concomitente cu medicamentele anti-HIV tenofovir disoproxil și efavirenz, dar a crescut ușor în cazul administrării concomitente cu tratament anti-HIV cu asocierea lopinavir/ritonavir.

Efecte ale delamanidului asupra altor medicamente

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

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

Medicamente antituberculoase

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (200 mg pe zi) și în asociere cu rifampicină/izoniazidă/pirazinamidă (300/720/1 800 mg pe zi) sau etambutol (1 100 mg pe zi) timp de 15 zile. Expunerea la medicamentele antituberculoase administrate concomitent (rifampicină [R]/ izoniazidă [H]/ pirazinamidă [Z]) nu a fost afectată. Administrarea concomitentă cu delamanid a crescut în mod semnificativ concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale etambutol, cu aproximativ 25 %. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută.

Medicamente anti-HIV

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir disoproxil (245 mg pe zi), lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Administrarea concomitentă a delamanid cu medicamentele anti-HIV tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir și efavirenz, nu a afectat expunerea la aceste medicamente.

Medicamente cu potențial de prelungire a intervalului QTc

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea delamanid la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Delyba nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă delamanid/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția delamanid/metaboliților săi în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Delyba.

Fertilitatea

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

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

Este de așteptat ca Delyba să influențeze moderat capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă orice reacție adversă cu posibil impact asupra capacității de a efectua aceste activități (de exemplu cefaleea este foarte frecventă și tremorul este frecvent).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament observate la pacienții tratați cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond (cu o incidență de respectiv > 10 %) sunt greață (32,9 %), vărsături (29,9 %), cefalee (28,4 %), anomalii și tulburări ale somnului (28,2 %), amețeli (22,4 %), gastrită (15,9 %) și scădere a apetitului alimentar (13,1 %).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Lista reacțiilor adverse la medicament și frecvențele se bazează pe rezultatele provenite din 2 studii clinice în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și pe baza terminologiei consacrate. În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt menționate în funcție de frecvență, ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel: Reacțiile adverse la medicamentul delamanid

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări endocrine	-	Hipotiroidism ^a	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	-	-
Tulburări psihice	Anomalii și tulburări ale somnului ^b	Tulburare psihotică ^c Agitație ^d Depresie ^e Halucinații ^f	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee ^g	Hipoestezie Tremor	Letargie
Tulburări cardiace	-	Bloc atrioventricular de gradul I Extrasistole ventriculare Palpitații	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	Iritație la nivelul gâtului	-
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Gastrită ^h	Dispepsie	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	-	Slăbiciune musculară Spasme musculare	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	-	Durere toracică	-

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	-	Valori crescute ale cortizolului în sânge ⁱ Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	-

Termenii folosiți pentru descrierea evenimentului care reprezintă același concept sau aceeași afecțiune medicală au fost grupați împreună și raportați drept o singură reacție adversă la medicament în tabelul „Reacțiile adverse la medicamentul delamanid”. Termenii preferați raportați efectiv în studiile clinice în regim dublu-orb și care contribuie la reacțiile adverse relevante ale medicamentului sunt indicați între paranteze, așa cum sunt enumerați mai jos:

- a. Hipotiroidism (hipotiroidism, hipotiroidism primar)
- b. Afecțiuni și tulburări ale somnului (insomnie inițială, insomnie, tulburări de somn)
- c. Tulburare psihotică (psihoză acută, tulburare psihotică, psihoză reactivă, tulburare psihotică indusă de substanțe)
- d. Anxietate (anxietate, tulburare de anxietate, tulburare de anxietate generalizată)
- e. Depresie (tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă, dispoziție depresivă, depresie, episod depresiv major, tulburare mixtă de anxietate și depresie, tulburare depresivă persistentă, tulburare schizoafectivă de tip depresiv)
- f. Halucinații (halucinații, halucinații auditive, halucinații vizuale, halucinații tactile, halucinații mixte, halucinații hipnopompice, halucinații hipnagogice)
- g. Cefalee (disconfort la nivelul capului, cefalee, migrenă, cefalee sinusală, cefalee de tensiune, cefalee vasculară)
- h. Gastrită (gastrită cronică, gastrită, gastrită erozivă)
- i. Valori crescute ale cortizolului în sânge (sindrom Cushing, hiperadrenocorticism, valori crescute ale cortizolului în sânge)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Prelungirea intervalului QT pe ECG

La pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid în cadrul studiilor de fază 2 și 3, creșterea medie corectată cu placebo a intervalului QTcF față de momentul inițial a variat între 4,7 - 7,6 ms după 1 lună și, respectiv, 5,3 ms - 12,1 ms după 2 luni. Incidența unei valori a intervalului QTcF > 500 ms a variat de la 0,6 % (1/161) la 2,1 % (7/341) la pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid, față de 0 % (0/160) - 1,2 % (2/170) la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond, în timp ce incidența unei modificări a intervalului QTcF față de momentul inițial > 60 ms a variat între 3,1 % (5/161) și 10,3 % (35/341) la pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid, față de 0 % (0/160) - 7,1 % (12/170) la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Palpitații

În cazul pacienților tratați cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond în cadrul studiilor de fază 2 și 3, frecvența a fost de 7,9 % (clasa de frecvență – reacții adverse frecvente), comparativ cu o frecvență de 6,7 % observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond.

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu (vezi pct. 5.1) efectuat la 37 sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se preconizează a fi similare cu cele observate la adulți.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de halucinații, predominant la copii și adolescenți. Incidența halucinațiilor în studiile clinice a fost mai frecventă la copii (5,4%) și adulți (1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu delamanid în studiile clinice. Totuși, date clinice suplimentare au arătat că în cazul pacienților cărora li se administrează 200 mg de două ori pe zi, respectiv o doză totală de 400 mg de delamanid pe zi, profilul general de siguranță este comparabil cu cel al pacienților cărora li se administrează doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, unele reacții au fost observate cu o frecvență mai mare, iar incidența cazurilor de prelungire a intervalului QT a crescut dependent de doză. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri imediate de îndepărtare a delamanidului din tractul gastrointestinal și tratament simptomatic după cum este necesar. Se recomandă monitorizare frecventă prin efectuarea de investigații ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK06.

Mecanism de acțiune

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

Activitate împotriva agenților patogeni specifici

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

Rezistența

Mutația la nivelul uneia din cele 5 gene ale coenzimei F420 este sugerată ca fiind mecanismul de rezistență al micobacteriilor împotriva delamanid. La nivelul micobacteriilor, frecvențele *in vitro* de rezistență spontană la delamanid au fost similare cu cele pentru izoniazidă, și au fost mai mari decât cele pentru rifampicină. Apariția rezistenței la delamanid în timpul tratamentului a fost documentată (vezi pct. 4.4). Delamanid nu manifestă rezistență încrucișată cu niciunul din medicamentele antituberculoase utilizate curent, cu excepția pretomanidului. Studiile *in vitro* au evidențiat rezistență încrucișată cu pretomanidul. Aceasta poate fi atribuită probabil activării delamanidului și pretomanidului pe aceeași cale.

Criterii interpretative pentru testarea sensibilității

La utilizarea unui mediu agar 7H11 pentru testarea sensibilității la medicament, pragul epidemiologic (*epidemiological cut-off* [ECOFF]) recomandat și criteriile interpretative pentru testarea sensibilității pentru delamanid sunt:

ECOFF: 0,016 mg/l

Valoare critică clinică: $S \leq 0,016$ mg/l; $R > 0,016$ mg/l

S = sensibil; R = rezistent

Date din studii clinice

Delamanid a fost evaluat în cadrul a două studii în regim dublu-orb, controlate cu placebo, pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente. S-au efectuat analize ale CCS la populația cu intenție de tratament modificată, care a inclus pacienți cu culturi pozitive la momentul inițial și la care izolatul a fost rezistent atât la izoniazidă, cât și la rifampicină, adică aveau tuberculoză plurirezistentă la medicamente.

În cadrul primului studiu (Studiul 204), 64/141 (45,4 %) pacienți randomizați pentru a li se administra 100 mg delamanid de 2 ori pe zi + regim terapeutic optimizat de fond și 37/125 (29,6 %) pacienți randomizați pentru a li se administra placebo (PLC) + regim terapeutic optimizat de fond au obținut conversia culturii din spută (CCS) (adică conversia de la prezența creșterii *Mycobacterium tuberculosis* la absența oricărei creșteri după primele 2 luni și menținerea timp de încă 1 lună) ($p = 0,0083$). S-a constatat, de asemenea, că timpul până la CCS pentru grupul randomizat la administrarea de delamanid 100 mg de 2 ori pe zi a fost mai scurt decât cel pentru grupul randomizat la administrarea de placebo + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0056$).

În cadrul celui de-al doilea studiu (Studiul 213), delamanid a fost administrat pe cale orală la o doză de 100 mg de 2 ori pe zi, ca terapie adăugată la un regim terapeutic optimizat de fond timp de 2 luni, urmat de administrarea unei doze de 200 mg o dată pe zi timp de 4 luni. Timpul median până la CCS a fost de 51 zile în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond, comparativ cu 57 zile în grupul cu PLC + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0562$ folosind stratificarea modificată Peto-Peto a testului logaritmic Wilcoxon-Gehan). Proporția de pacienți care au obținut CCS (conversia culturii din spută) după o perioadă de tratament de 6 luni a fost de 87,6 % (198/226) în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond, comparativ cu 86,1 % (87/101) în grupul de tratament cu placebo + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,7131$).

În cadrul analizei primare s-a presupus că toate culturile lipsă până la momentul CCS au fost culturi pozitive. S-au efectuat două analize de sensibilitate – o analiză cu extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last-observation-carried-forward*, LOCF) și o analiză care a utilizat metodologia „bookending” (care a impus ca atât cultura anterioară, cât și cultura ulterioară să fie negative pentru a clasifica rezultatul drept negativ; în caz contrar rezultatul a fost clasificat ca fiind pozitiv). Ambele au indicat un timp median până la CCS cu 13 zile mai scurt în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0281$ pentru LOCF și $p = 0,0052$ pentru metoda „bookending”).

Rezistența la delamanid (definită drept CIM $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) a fost observată la momentul inițial la 2 din 316 pacienți în cadrul Studiului 204 și la 2 din 511 pacienți în cadrul Studiului 213 (4 din 827 pacienți [0,48 %]). Rezistența la delamanid a apărut la 4 din 341 pacienți (1,2 %) randomizați pentru a li se administra delamanid timp de 6 luni în cadrul Studiului 213. Acestor patru pacienți li se administrau numai alte două medicamente în plus față de delamanid.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica, siguranța și eficacitatea delamanid în asociere cu un regim terapeutic de fond (RTF) au fost evaluate în cadrul studiului 242-12-232 (10 zile pentru farmacocinetică), urmat de studiul -233 (farmacocinetică, eficacitate și siguranță), ambele fiind studii în regim deschis, cu un singur braț, care au inclus 37 pacienți cu o vârstă mediană de 4,55 ani (interval 0,78-17,60 ani); 25 (67,6%) erau asiatici și 19 (51,4%) erau de sex feminin.

Pacienții pediatrici au fost înrolați în patru grupuri:

Grupul 1: între 12 și 17 ani (7 pacienți), grupul 2: între 6 și 11 ani (6 pacienți), grupul 3: între 3 și 5 ani (12 pacienți) și grupul 4: între 0 și 2 ani (12 pacienți). Media generală a greutateii corporale a subiecților la momentul inițial a fost de 19,5 kg, iar în grupurile 1, 2, 3 și 4, greutatea corporală medie au fost de 38,4, 25,1 și, respectiv, 10,3 kg.

Pacienții aveau tuberculoză plurirezistentă la medicamente confirmată sau probabilă și urmau să finalizeze 26 săptămâni de tratament cu delamanid+RTOF, urmat de RTOF în monoterapie, conform recomandărilor OMS. Pacienților din grupurile 1 și 2 li s-au administrat comprimate filmate. Doza de

delamanid a fost de 100 mg de două ori pe zi pentru grupul 1 și de 50 mg de două ori pe zi pentru grupul 2. Dozele administrate au fost mai mari decât doza recomandată în prezent pe baza greutateii corporale la pacienții copii și adolescenți. Pacienților din grupurile 3 și 4 li s-au administrat comprimate dispersabile. Această formă de prezentare pentru copii și adolescenți nu este bioechivalentă cu cea a comprimatelor filmate. Pacienților din grupul 3 li s-au administrat 25 mg de două ori pe zi, iar pacienților din grupul 4 li s-au administrat doze între 10 mg de două ori pe zi și 5 mg de două ori pe zi, în funcție de greutatea corporală. Doza administrată în grupul 4 a fost mai mică decât doza raportată recomandată în prezent pe baza greutateii corporale la copii și adolescenți. S-a efectuat o analiză a proprietăților farmacocinetice în cadrul populației, utilizând datele din cadrul celor 2 studii la copii și adolescenți, pentru a stabili dozele care ar oferi pacienților copii și adolescenți expuneri la delamanid similare celor observate la subiecții adulți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente. Datele provenite de la copii cu o greutate corporală sub 10 kg au fost prea limitate pentru a stabili dozele pentru această grupă de pacienți.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atunci când este administrat cu o masă standard, biodisponibilitatea orală a delamanid crește de aproximativ 2,7 ori comparativ cu condițiile administrării *à jeun*. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în aproximativ 5 ore după administrarea dozei, indiferent de aportul alimentar.

Distribuție

Delamanid se leagă în proporție mare de toate proteinele plasmatice, cu un procent de legare de proteinele totale de $\geq 99,5\%$. Delamanid are un volum de distribuție aparent cu valoare mare (V_z/F de 2 100 l).

Metabolizare

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

Eliminare

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la delamanid crește mai lent decât direct proporțional odată cu creșterea dozei.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

În timpul tratamentului cu dozele recomandate de delamanid la copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg (vezi pct. 4.2), s-au obținut concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulți.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză ftalat
Povidonă (K-25)
all-*rac*- α -Tocoferol
Manitol
Crosprovidonă
Sucraloză
Silicat coloidal hidratat
Cherry micron OT-22685
Stearat de calciu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Aluminiu/Aluminiu:
48 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

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

ANEXA II

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

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a investiga suplimentar utilizarea delamanid în diferite scheme de tratament asociat, precum și siguranța, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB, Evaluarea medicamentelor nou-aprobate pentru tuberculoza plurirezistentă la medicamente), un studiu randomizat, controlat, de Fază III, la adulți și adolescenți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente, desfășurat de Médecins Sans Frontières, inclusiv o analiză suplimentară a datelor, axată pe evaluarea delamanid pe baza planului convenit de analiză statistică.	T2 2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII PENTRU AMBALAJE TIP BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 50 mg comprimate filmate
delamanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține delamanid 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

48 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Deltyba 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

Blistere (Al/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Delyba 50 mg comprimate filmate
delamanid

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

OTSUKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII PENTRU AMBALAJE TIP BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 25 mg comprimate dispersabile
delamanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabil conține delamanid 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

48 de comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Deltyba 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

Blistere (Al/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 25 mg comprimate dispersabile
Delamanid

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

OTSUKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Deltyba 50 mg comprimate filmate delamanid

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Deltyba și pentru ce se utilizează

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

Acesta trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratamentul tuberculozei. Deltyba se utilizează la adulți, adolescenți, copii și sugari care cântăresc cel puțin 10 kg.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Deltyba

Nu luați Deltyba

- dacă sunteți alergic la delamanid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți valori foarte scăzute ale albuminei în sânge.
- dacă luați medicamente care au un efect puternic de creștere a activității unei anumite enzime hepatice numite „CYP450 3A4” (de exemplu carbamazepină [un medicament folosit pentru tratamentul epilepsiei și pentru prevenirea crizelor epileptice]).

Atenționări și precauții

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți una din următoarele afecțiuni:

- aveți valori scăzute ale albuminei, potasiului, magneziului sau calciului în sânge.
- vi s-a spus că aveți o problemă de inimă, de exemplu bătăi lente ale inimii (bradicardie) sau ați avut în trecut un infarct miocardic (atac de cord).
- aveți o afecțiune numită sindrom congenital de interval QT prelungit sau o boală cardiacă gravă sau probleme cu ritmul bătăilor inimii.
- aveți o boală a ficatului sau rinichilor severă.

Copii și adolescenți

Deltyba nu este indicat pentru copii cu greutatea corporală mai mică de 10 kg, întrucât nu sunt disponibile date suficiente la acești pacienți în vederea stabilirii dozelor corecte.

Deltyba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.
 - dacă luați medicamente pentru tratamentul unei anomalii a ritmului bătăilor inimii (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilid, ibutilid, procainamidă, chinidină, hidrochinidină, sotalol).
 - dacă luați medicamente pentru tratarea psihozelor (de exemplu fenotiazine, sertindol, sultoprid, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozid sau tioridazină) sau depresiei.
 - dacă luați anumite medicamente antimicrobiene (de exemplu eritromicină, claritromicină, moxifloxacină, sparfloxacină, bedaquilină sau pentamidină).
 - dacă luați medicamente antifungice pe bază de triazol (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol).
 - dacă luați anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină).
 - dacă luați anumite medicamente pentru tratarea malariei (de exemplu halofantrină, chinină, clorochină, artesunat/amodiachină, dihidroartemisinină/piperachină).
 - dacă luați oricare din următoarele: cisaprid (utilizat pentru tratarea afecțiunilor de stomac), droperidol (utilizat pentru vărsături și migrenă), domperidonă (utilizată pentru greață și vărsături), difemanil (utilizat pentru tratarea afecțiunilor de stomac sau transpirației excesive), probucol (scade valorile colesterolului în sânge), levometadil sau metadonă (utilizat pentru tratamentul dependenței de opiacee), alcaloizi vinca (medicamente anti-cancer) sau trioxid de arsen (utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de leucemie).
 - dacă luați medicamente anti-HIV care conțin lopinavir/ritonavir sau saquinavir.
- Este posibil să prezentați un risc crescut de modificări periculoase ale ritmului inimii.

Sarcina și alăptarea

Deltyba poate fi nociv pentru făt. De regulă, nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este de așteptat ca Deltyba să aibă o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă prezentați reacții adverse care v-ar putea afecta capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Deltyba 50 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Delyba

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

Doza recomandată, conform recomandărilor medicului dumneavoastră, este de:

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult: două comprimate filmate de 50 mg administrate de două ori pe zi (dimineața și seara), timp de 24 săptămâni.

Copii cu greutatea corporală de 30 kg sau mai mult și mai puțin de 50 kg: un comprimat filmat de 50 mg administrat de două ori pe zi, timp de 24 săptămâni.

Pentru copii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg, vă rugăm să consultați prospectul pentru Delyba 25 mg comprimate dispersabile.

Comprimatele filmate trebuie luate în timpul mesei sau imediat după masă. Înghițiți comprimatele cu apă.

Dacă luați mai mult Delyba decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Delyba

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

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Delyba

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacțiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) în studiile clinice cu Delyba au fost:

- Diminuare a poftei de mâncare
- Probleme cu somnul
- Senzație de amețală
- Senzație de rău (greață)
- Durere de cap
- Iritație la nivelul stomacului (gastrită)
- Vărsături

Reacțiile adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) în studiile clinice cu Delyba au fost:

- Durere în piept
- Scăderea activității glandei tiroide (hipotiroidie)

- Defect al ritmului cardiac care predispune la leșin, amețeli și palpitații (prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă)
- Depresie
- Senzație de neliniște (anxietate)
- Halucinații (vederea, auzirea sau simțirea de lucruri care nu există)*
- Tulburări ale ritmului cardiac (bloc atrioventricular de gradul I)
- Indigestie (dispepsie)
- Bătăi neregulate ale inimii (extrasistole ventriculare)
- Slăbiciune musculară
- Spasme musculare
- Amorțeală, scădere a sensibilității la nivelul mâinilor și/sau picioarelor (hipoestezie)
- Bătăi puternice ale inimii (palpitații)
- Creșterea valorii cortizolului din sânge
- Tremurături (frecvent la nivelul mâinilor) (tremor)
- Semne de psihoză: o pierdere a contactului cu realitatea, cum sunt auzirea de voci sau vederea unor lucruri care nu există
- Iritație la nivelul gâtului

*Cazurile au fost raportate mai ales la copii.

Reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) în studiile clinice cu Delytba au fost:

- Lipsă de energie (letargie)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Delytba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Delytba 50 mg comprimate filmate

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

Cum arată Delytba 50 mg comprimate filmate și conținutul ambalajului

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

Deltyba este furnizat în ambalaje conținând 48 de comprimate filmate în blistere de aluminiu/aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

BE

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

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

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

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

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

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

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

Prospect: Informații pentru pacient

Deltyba 25 mg comprimate dispersabile delamanid

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Deltyba și pentru ce se utilizează

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

Acesta trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratamentul tuberculozei. Deltyba se utilizează la adulți, adolescenți, copii și sugari care cântăresc cel puțin 10 kg.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Deltyba

Nu luați Deltyba

- dacă sunteți alergic la delamanid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți valori foarte scăzute ale albuminei în sânge.
- dacă luați medicamente care au un efect puternic de creștere a activității unei anumite enzime hepatice numite „CYP450 3A4” (de exemplu carbamazepină [un medicament folosit pentru tratamentul epilepsiei și pentru prevenirea crizelor epileptice]).

Atenționări și precauții

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți una din următoarele afecțiuni:

- aveți valori scăzute ale albuminei, potasiului, magneziului sau calciului în sânge.
- vi s-a spus că aveți o problemă de inimă, de exemplu bătăi lente ale inimii (bradicardie) sau ați avut în trecut un infarct miocardic (atac de cord).
- aveți o afecțiune numită sindrom congenital de interval QT prelungit sau o boală cardiacă gravă sau probleme cu ritmul bătăilor inimii.
- aveți o boală a ficatului sau rinichilor severă.

Copii și adolescenți

Delyba nu este indicat pentru copii cu greutatea corporală mai mică de 10 kg, întrucât nu sunt disponibile date suficiente la acești pacienți în vederea stabilirii dozelor corecte.

Delyba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.
 - dacă luați medicamente pentru tratamentul unei anomalii a ritmului bătăilor inimii (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilid, ibutilid, procainamidă, chinidină, hidrochinidină, sotalol).
 - dacă luați medicamente pentru tratarea psihozelor (de exemplu fenotiazine, sertindol, sultoprid, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimoziid sau tioridazină) sau depresiei.
 - dacă luați anumite medicamente antimicrobiene (de exemplu eritromicină, claritromicină, moxifloxacină, sparfloxacină, bedaquilină sau pentamidină).
 - dacă luați medicamente antifungice pe bază de triazol (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol).
 - dacă luați anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină).
 - dacă luați anumite medicamente pentru tratarea malariei (de exemplu halofantrină, chinină, clorochină, artesunat/amodiachină, dihidroartemisinină/piperachină).
 - dacă luați oricare din următoarele: cisaprid (utilizat pentru tratarea afecțiunilor de stomac), droperidol (utilizat pentru vărsături și migrenă), domperidonă (utilizată pentru greață și vărsături), difemanil (utilizat pentru tratarea afecțiunilor de stomac sau transpirației excesive), probucol (scade valorile colesterolului în sânge), levometadil sau metadonă (utilizat pentru tratamentul dependenței de opiacee), alcaloizi vinca (medicamente anti-cancer) sau trioxid de arsen (utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de leucemie).
 - dacă luați medicamente anti-HIV care conțin lopinavir/ritonavir sau saquinavir.
- Este posibil să prezentați un risc crescut de modificări periculoase ale ritmului inimii.

Sarcina și alăptarea

Delyba poate fi nociv pentru făt. De regulă, nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să luați Delyba

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

Doza recomandată, conform recomandărilor medicului dumneavoastră, este de:

Copii cu greutatea corporală de 20 kg sau mai mult și mai puțin de 30 kg: două comprimate dispersabile de 25 mg administrate dimineața și un comprimat dispersabil de 25 mg administrat seara.
Copii cu greutatea corporală de 10 kg sau mai mult și mai puțin de 20 kg: un comprimat dispersabil de 25 mg administrat dimineața și un comprimat dispersabil de 25 mg administrat seara.

Pentru copii cu greutatea corporală de 30 kg sau mai mult, vă rugăm să consultați prospectul pentru Delyba 50 mg comprimate filmate.

Comprimatele dispersabile trebuie luate în timpul mesei, sau imediat după masă.

Puneți comprimatul(ele) dispersabil(e) de 25 mg într-un pahar sau o ceașcă. Turnați 10 până la 15 ml de apă (aproximativ 1 lingură) pentru fiecare comprimat dispersabil de 25 mg în ceașcă sau pahar. Așteptați până când comprimatul(ele) dispersabil(e) se dizolvă complet (aproximativ 30 secunde) și amestecați ușor pentru a obține o suspensie uniformă. Suspensia albicioasă rezultată trebuie ingerată imediat. Ulterior, trebuie adăugată o cantitate suplimentară de 10 până la 15 ml de apă (aproximativ 1 lingură) pentru fiecare comprimat dispersabil de 25 mg în pahar sau ceașcă, amestecând ușor pentru a se asigura dispersarea eventualei cantități rămase de suspensie, iar suspensia rezultată trebuie de asemenea ingerată imediat.

Dacă luați mai mult Delyba decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Delyba

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

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Delyba

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacțiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) în studiile clinice cu Delyba au fost:

- Diminuare a poftei de mâncare
- Probleme cu somnul
- Senzație de amețală
- Senzație de rău (greață)
- Durere de cap
- Iritație la nivelul stomacului (gastrită)
- Vărsături

Reacțiile adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) în studiile clinice cu Delyba au fost:

- Durere în piept

- Scăderea activității glandei tiroide (hipotiroidie)
- Defect al ritmului cardiac care predispune la leșin, amețeli și palpitații (prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă)
- Depresie
- Senzație de neliniște (anxietate)
- Halucinații (vederea, auzirea sau simțirea de lucruri care nu există)*
- Tulburări ale ritmului cardiac (bloc atrioventricular de gradul I)
- Indigestie (dispepsie)
- Bătăi neregulate ale inimii (extrasistole ventriculare)
- Slăbiciune musculară
- Spasme musculare
- Amorțeală, scădere a sensibilității la nivelul mâinilor și/sau picioarelor (hipoestezie)
- Bătăi puternice ale inimii (palpitații)
- Creșterea valorii cortizolului din sânge
- Tremurături (frecvent la nivelul mâinilor) (tremor)
- Semne de psihoză: o pierdere a contactului cu realitatea, cum sunt auzirea de voci sau vederea unor lucruri care nu există
- Iritație la nivelul gâtului

*Cazurile au fost raportate mai ales la copii.

Reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) în studiile clinice cu Delytba au fost:

- Lipsă de energie (letargie)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Delytba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Delytba 25 mg comprimate dispersabile

- Un comprimat dispersabil conține 25 mg de substanță activă delamanid.
- Celelalte componente sunt hipromeloză ftalat, povidonă (K-25), all-rac- α -tocoferol, manitol, crospovidonă, sucraloză, silicat coloidal hidratat, cherry micron OT-22685, stearat de calciu.

Cum arată Delytba 25 mg comprimate dispersabile și conținutul ambalajului

Comprimatele dispersabile de Delytba 25 mg au formă rotundă și culoare albă până la aproape albă.

Delyba este furnizat în ambalaje conținând 48 de comprimate dispersabile în blistere de aluminiu/aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Germania

Tel: +49 (0)89 206020 500

Fabricantul:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Germania

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

BE

Otsuka Novel Products GmbH

Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

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

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

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

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

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

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