

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Deltyba 50 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg delamanid.

Hjälpämne(n) med känd effekt: en filmdragerad tablett innehåller 100 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rund, gul, filmdragerad tablett.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Deltyba är avsett för att användas som en del av en lämplig kombinationsregim för pulmonell läkemedelsresistent tuberkulos (MDR-TB) hos vuxna patienter när det inte går att sammanställa en effektiv behandlingsregim på annat sätt, på grund av resistens eller tolerabilitet (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med delamanid ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid ska alltid administreras som en del av en lämplig kombinationsregim för behandlingen av multiresistent tuberkulos (MDR-TB) (se avsnitt 4.4 och 5.1). Behandling med en lämplig kombinationsregim bör fortsätta efter slutförandet av den 24 veckor långa behandlingsperioden med delamanid enligt WHO-riktlinjer.

Det rekommenderas att delamanid administreras via ”direkt observerad terapi” (DOT).

#### Dosering

Rekommenderad dos för vuxna är 100 mg två gånger dagligen i 24 veckor.

*Äldre patienter (> 65 år)*

Inga data är tillgängliga för äldre.

*Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data om användningen av delamanid till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och dess användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Delamanid kan inte rekommenderas för patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för delamanid för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Delamanid ska tas i samband med mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Serumalbumin < 2,8 g/dl (se avsnitt 4.4 avseende användning till patienter med serumalbumin  $\geq 2,8$  g/dl).
- Behandling med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. karbamazepin).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Det finns inga data om behandling med delamanid i mer än 24 veckor i följd.

Det finns inga kliniska data om användningen av delamanid för att behandla

- extrapulmonell tuberkulos (t.ex. i centrala nervsystemet, skelettet)
- infektioner på grund av andra arter av mykobakterier än de som ingår i *M. tuberculosis*-komplexet
- latent infektion med *M. tuberculosis*

Det finns inga kliniska data om användningen av delamanid som del av kombinationsregimer som används för att behandla läkemedelskänslig *M. tuberculosis*.

Delamanid ska endast användas i en lämplig kombinationsregim för MDR-TB-behandling enligt rekommendationen från WHO för att förhindra utveckling av resistens mot delamanid.

Resistens mot delamanid har uppkommit under behandling. Risken för att resistens mot delamanid ska uppkomma förefaller öka när det används tillsammans med några få medel som väntas vara aktiva och/eller när dessa ytterligare medel inte var bland de som bedöms vara mest effektiva mot *M. tuberculosis*. Dessutom indikerar kliniska data att tillägget av delamanid till behandlingsregimer för MDR-TB som var resistenta mot rifampicin och isoniazid men annars var mottagliga, gav den högsta effekten medan användning av delamanid som en del av de bästa tillgängliga regimerna som kunde byggas upp för att behandla XDR-TB associerades med den lägsta effekten.

#### QT-förlängning

QT-förlängning har observerats hos patienter som har behandlats med delamanid. Denna förlängning ökar långsamt över tid under de första 6–10 veckornas behandling och förblir sedan stabil. QTc-förlängning är mycket nära relaterad med den primära delamanidmetaboliten DM-6705. Plasmaalbumin respektive CYP3A4 reglerar bildandet och metabolismen av DM-6705 (se Särskilda överväganden nedan).

#### *Storleksordning för effekten av QT-intervallsförlängning*

I en placebokontrollerad studie av patienter med MDR-TB som fick 100 mg delamanid två gånger dagligen var de genomsnittliga placebokorrigerade ökningarna av QTcF från baslinjen 7,6 ms vid 1 månad och 12,1 ms vid 2 månader. Tre (3) % av patienterna fick en ökning på 60 ms eller mer vid något tillfälle under

prövningen och 1 patient uppvisade ett QTcF-intervall > 500 ms (se avsnitt 4.8). Inga fall av torsade de pointes eller tidsrelaterade händelser som tydde på proarytmier uppkom.

#### *Allmänna rekommendationer*

Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram (EKG) innan behandlingen inleds och varje månad under hela behandlingskuren med delamanid. Om ett QTcF > 500 ms observeras antingen före den första dosen av delamanid eller under behandling med delamanid, ska man antingen avstå från eller avbryta behandlingen med delamanid. Om längden på QTc-intervall överstiger 450/470 ms för manliga/kvinnliga patienter under delamanidbehandling ska dessa patienter övervakas mer frekvent med EKG. Dessutom rekommenderas att halten av serumelektrolyter, t.ex. kalium, mäts vid baslinjen och korrigeras om värdet är avvikande.

#### *Särskilda överväganden*

##### *Kardiella riskfaktorer*

Behandling med delamanid ska inte inledas för patienter med nedanstående riskfaktorer såvida inte den möjliga nyttan med delamanid anses överväga de möjliga riskerna. Sådana patienter måste övervakas mycket frekvent med EKG under hela perioden med delamanidbehandling.

- Känd kongenital förlängning av QTc-intervall eller ett kliniskt tillstånd som har konstaterats förlänga QTc-intervall eller QTc > 500 ms.
- Anamnes med symtomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi.
- Ett medicinskt hjärttillstånd som är predisponerande för arytmi, t.ex. grav hypertoni, vänsterkammarmhypertrofi (inklusive hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjärtsvikt åtföljt av reducerad ejektionsfraktion i vänster kammare.
- Elektrolytstörningar, särskilt hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi.
- Intag av läkemedel som har konstaterats förlänga QTc-intervall. Dessa innefattar (bland annat):
  - Antiarytmika (t.ex. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
  - Neuroleptika (t.ex. fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin), antidepressiva medel.
  - Vissa antimikrobiella medel, däribland:
    - makrolider (t.ex. erytromycin, klaritromycin)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (se avsnitt 4.4 avseende användning tillsammans med andra fluorokinoloner)
    - antimykotiska medel med triazol
    - pentamidin
    - sakvinavir
  - Vissa icke-sederande antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadon, vincaalkaloider, arseniktrioxid.

##### *Hypoalbuminemi*

I en klinisk studie associerades uppkomsten av hypoalbuminemi med en ökad risk för förlängning av QTc-intervall hos patienter som behandlades med delamanid. Delamanid är kontraindicerat till patienter med albumin < 2,8 g/dl (se avsnitt 4.3). Patienter som fortsätter att ta delamanid med serumalbumin < 3,4 g/dl eller får en sänkning av serumalbumin ned i detta intervall under behandlingen bör få en mycket frekvent EKG-övervakning under hela perioden med delamanidbehandling.

##### *Samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4*

Samtidig administrering av delamanid och en stark hämmare av CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) associerades med en 30 % högre exponering för metaboliten DM-6705, vilken har associerats med QTc-förlängning. Om samtidig administrering av delamanid och en stark hämmare av CYP3A4 anses vara nödvändig rekommenderas därför en mycket frekvent EKG-övervakning, under hela perioden med delamanidbehandling.

##### *Samtidig administrering av delamanid och kinoloner*

Alla QTcF-förlängningar över 60 ms associerades med samtidig användning av fluorokinoloner. Om samtidig administrering anses vara nödvändig för att bygga upp en adekvat behandlingsregim för MDR-TB rekommenderas därför en mycket frekvent EKG-övervakning under hela perioden med delamanidbehandling.

#### Nedsatt leverfunktion

Deltäby rekommenderas inte för patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### HIV-infekterade patienter

Det finns ingen erfarenhet av att använda delamanid till patienter som samtidigt behandlas för HIV (se avsnitt 4.5).

#### Begränsning av data om effekten av delamanid

Aktuell evidens är härledd från en randomiserad kontrollerad studie som pågick i 2 månader och en öppen förlängningsstudie som pågick i 6 månader som tillägg till långtidsresultat som samlades in efter avslutningen av MDR-TB-behandlingen (se avsnitt 5.1).

#### *Metabolism och eliminering*

Den fullständiga metabola profilen för delamanid hos människa är ännu inte helt klarlagd (se avsnitt 4.5 och 5.2). Därför går det inte att med fullständig säkerhet förutse potentialen för läkemedelsinteraktioner av klinisk betydelse med delamanid och de fullständiga konsekvenserna, inklusive den totala effekten på QTc-intervallet.

#### Hjälpämnen

Deltäby filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Den fullständiga metabola profilen och elimineringssättet för delamanid är ännu inte helt klarlagda (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Effekter av andra läkemedel på Deltäby

##### *Cytokrom P450 3A4-inducerare*

Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier på friska försökspersoner indikerade en reducerad exponering för delamanid på upp till 45 % efter 15 dagars samtidig administrering av den starka induceraren av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg dagligen) och delamanid (200 mg dagligen). Ingen kliniskt relevant reduktion av delamanidexponeringen observerades med den svaga induceraren efavirenz när denna administrerades med en dos på 600 mg dagligen i 10 dagar i kombination med delamanid 100 mg två gånger dagligen.

##### *Anti-HIV-läkemedel*

I kliniska läkemedelsinteraktionsstudier på friska försökspersoner administrerades delamanid som monoterapi (100 mg två gånger dagligen) och tillsammans med tenofovir (300 mg dagligen) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligen) i 14 dagar och tillsammans med efavirenz i 10 dagar (600 mg dagligen). Delamanidexponeringen förblev oförändrad (< 25 % skillnad) tillsammans med anti-HIV-läkemedlen tenofovir och efavirenz men ökade något med kombinationen anti-HIV-läkemedel som innehåller lopinavir/ritonavir.

#### Effekter av andra läkemedel på Deltäby

In vitro-studier visade att delamanid inte hämmade CYP450-isozymer.

In vitro-studier visade att delamanid och metaboliter inte hade någon effekt på transportörerna MDR1(pg-p), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 och BSEP, vid koncentrationer som är cirka

5 till 20 gånger större än  $C_{max}$  vid steady state. Eftersom koncentrationerna i tarmen potentiellt kan vara mycket högre än dessa multipler av  $C_{max}$ -värdet, finns det en potential för att delamanid har en effekt på dessa transportörer.

#### *Antituberkulosläkemedel*

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska försökspersoner administrerades delamanid som monoterapi (200 mg dagligen) och tillsammans med rifampicin/isoniazid/pyrazinamid (300/720/1800 mg dagligen) eller etambutol (1100 mg dagligen) i 15 dagar. Exponeringen av samtida läkemedel mot TB (rifampicin [R]/isoniazid [H]/pyrazinamid [Z]) påverkades inte. Samtidig administrering med delamanid ökade signifikant steady state-plasmakoncentrationerna av etambutol med cirka 25 %, men den kliniska relevansen är okänd.

#### *Anti-HIV-läkemedel*

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska försökspersoner administrerades delamanid som monoterapi (100 mg två gånger dagligen) och tillsammans med tenofovir (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) i 14 dagar och tillsammans med efavirenz i 10 dagar (600 mg dagligen). När delamanid gavs i kombination med anti-HIV-läkemedlen tenofovir, lopinavir/ritonavir och efavirenz påverkades inte exponeringen för dessa läkemedel.

#### *Läkemedel med potentialen att förlänga QTc*

Försiktighet måste iaktas när man använder delamanid till patienter som redan får läkemedel som associeras med QT-förlängning (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av moxifloxacin och delamanid till patienter med MDR-TB har inte studerats. Moxifloxacin rekommenderas inte för användning till patienter som behandlas med delamanid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns mycket begränsade data från användningen av delamanid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Deltyba rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till fertila kvinnor såvida de inte använder en pålitlig form av preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om detta läkemedel eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Tillgängliga farmakokinetiska data på djur har visat utsöndring av delamanid och/eller dess metaboliter i modersmjölks. Eftersom en potentiell risk för det ammade spädbarnet inte kan uteslutas vid behandling med delamanid, rekommenderas att kvinnor inte ska amma under behandling med Deltyba.

### Fertilitet

Deltyba hade ingen effekt på hanars eller honors fertilitet hos djur (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data om effekterna av delamanid på människors fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör dock informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner om de får någon biverkning som skulle kunna påverka förmågan att utföra dessa aktiviteter (t.ex. är huvudvärk och tremor mycket vanligt).

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

Frekvensen av biverkningar som beskrivs nedan baseras på data från en dubbelblind kontrollerad klinisk prövning som involverade 481 patienter med MDR-TB, i vilken 321 patienter fick delamanid i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR). På grund av datauppsättningens begränsade storlek är det för

närvarande omöjligt att tydligt skilja ut om det är OBR-behandling eller delamanid som är orsaken till de nedanstående biverkningarna.

QTc-intervallförlängning på EKG har identifierats som det mest framträdande säkerhetsproblemet vid behandling med delamanid (se även avsnitt 4.4). En viktig faktor som bidrar till förlängningen av QTc-intervallet är hypoalbuminemi (särskilt under 2,8 g/dl). Andra viktiga läkemedelsbiverkningar är ångest, parestesi och tremor.

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som behandlades med delamanid (dvs. incidens > 10 %) är illamående (38,3 %), kräkning (33 %) och yrsel (30,2 %).

#### Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna i tabellen nedan har rapporterats för minst en av de 321 patienterna som fick delamanid i den dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningen som tidigare nämnts. Läkemedelsbiverkningarna är listade enligt MedDRAs organsystemklasser och rekommenderade termer. Inom varje organsystemklass anges biverkningarna enligt frekvenskategorierna mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar presenteras inom varje frekvensgruppering efter minskande allvarlighetsgrad.

**Tabell: Läkemedelsbiverkningar av delamanid**

Organsystemklass	Frekvens mindre vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mycket vanlig
Infektioner och infestationer	Herpes zoster Orofaryngeal candidiasis Tinea versicolor*		
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni Trombocytopeni	Anemi* Eosinofili*	Retikulocytos
Metabolism och nutrition	Dehydrering Hypokalcemi Hyperkolesterolemi	Hypertriglyceridemi	Hypokalemi Nedsatt aptit Hyperurikemi*
Psykiska störningar	Aggression Vanföreställningar av förföljelsetyp Panikångest Anpassningsstörning med sänkt stämningsläge Neuros Dysfori Mental störning Sömnstörning Ökad libido*	Psykotisk störning Agitation Ångest och ångeststörning Depression och sänkt stämningsläge Rastlöshet	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Letargi Balansstörning Radikulär smärta Dålig sömnkvalitet	Perifer neuropati Somnolens* Hypoestesi	Yrsel* Huvudvärk Parestesi Tremor
Ögon	Allergisk konjunktivit*	Ögontorrhet* Ljuskänslighet	
Öron och balansorgan		Öronsmärta	Tinnitus
Hjärtat	Atrioventrikulärt block av första graden Ventrikulära extrasystolier* Supraventrikulära extrasystolier		Palpitationer

Blodkärl		Hypertoni Hypotoni Hematom* Värmevallning*	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné Hosta Orofaryngeal smärta Svalgirritation Torrhet i svalget* Rinorré*	Hemoptys
Magtarmkanalen	Dysfagi Oral parestesi Ömmande buk*	Gastrit* Förstoppning* Buksmärta Smärta i nedre delen av buken Dyspepsi Magbesvär	Kräkning Diarré* Illamående Smärta i övre delen av buken
Lever och gallvägar	Avvikande leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad	Alopecei* Eosinofil pustulär follikulit* Generaliserad klåda* Erytematöst utslag	Dermatit Urtikaria Kliande utslag* Klåda* Makulopapulärt utslag* Utslag* Akne Hyperhidros	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Osteokondros Muskelsvaghet Muskuloskeletal smärta* Flanksmärta Smärta i extremitet	Artralgi* Myalgi*
Njurar och urinvägar	Urinretention Dysuri* Nokturi	Hematuri*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Pyrexia* Bröstsmärta Allmän sjukdomskänsla Besvär i bröstet* Perifert ödem*	Asteni
Undersökningar	ST-segmentsänkning på EKG Förhöjda transaminaser* Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid* Förhöjt gamma- glutamyltransferas* Sänkt blodkortisol Förhöjt blodtryck	Förhöjt blodkortisol	Förlängt QT på EKG

\* Frekvensen av dessa händelser var lägre för gruppen som fick kombinationen av delamanid plus OBR jämfört med gruppen som fick placebo plus OBR.

#### Beskrivning av selekterade biverkningar

##### *Förlängning av EKG-QT-intervall*

Elektrokardiogram med förlängt QT rapporterades för 9,9 % av patienterna som fick delamanid som 100 mg två gånger dagligen (frekvenskategori vanlig) jämfört med 3,8 % av patienterna som fick placebo + OBR.



Denna biverkning åtföljdes inte av några kliniska symtom. Incidensen av ett QTcF-intervall på > 500 msek var mindre vanlig och observerades hos en patient (1/321 patienter). Det fanns inga åtföljande kliniska symtom och händelsen gick över av sig själv. Totalt 12/321 patienter i hela gruppen som fick delamanid två gånger dagligen + OBR hade en förändring av QTcF på > 60 ms jämfört med 0 % på placebo + OBR. Förekomsten av hypoalbuminemi associerades med en ökad risk för förlängning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.4). Förlängning av QTc-intervallet har identifierats som det mest framträdande säkerhetsproblemet vid behandling med delamanid. Detta leder till kontraindikationen som beskrivs i avsnitt 4.3 och varningarna i avsnitt 4.4. Viktiga faktorer som bidrar till förlängningen av QTc-intervallet är hypoalbuminemi (särskilt under 2,8 g/dl) och hypokalemi. Därför rekommenderas mycket frekventa kontroller av albuminnivåer, serumelektrolyter och EKG.

#### *Palpitationer*

För patienter som får 100 mg delamanid + OBR två gånger dagligen, var frekvensen 8,1 % (frekvenskategori vanlig) jämfört med en frekvens på 6,3 % hos patienter som fick placebo + OBR två gånger dagligen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V\\*](#).

### **4.9 Överdoser**

Inga fall av delamanidöverdos har observerats i kliniska prövningar. Ytterligare kliniska data visade dock att för patienter som fick 200 mg två gånger dagligen, dvs. 400 mg delamanid per dag, är den totala säkerhetsprofilen jämförbar med den för patienter som fick den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger per dag. Låt vara att vissa reaktioner observerades vid en högre frekvens och att frekvensen för QT-förlängning ökade på ett dosrelaterat sätt. Behandling av överdos ska innefatta omedelbara åtgärder för att avlägsna delamanid från mag-tarmkanalen och stödjande vård efter behov. Frekvent EKG-övervakning ska utföras.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, antibiotika, ATC-kod: J04AK06.

#### Verkningsätt

Det farmakologiska verkningsättet för delamanid involverar hämning av syntesen av komponenterna i mykobakteriernas cellvägg, metoximykolsyra och ketomykolsyra. De identifierade metaboliterna för delamanid uppvisar ingen anti-mykobakteriell aktivitet.

#### Aktivitet mot specifika patogener

Delamanid har ingen aktivitet *in vitro* mot andra bakteriearter än mykobakterier.

#### Resistens

Mutation i en av de 5 koenzym-F420-generna har lagts fram som mekanismen för resistens mot delamanid hos mykobakterier. Hos mykobakterier är frekvenserna *in vitro* för spontan resistens mot delamanid likartade med frekvenserna för isoniazid, och högre än frekvenserna för rifampicin.

Resistens mot delamanid har dokumenterats uppkomma under behandling (se avsnitt 4.4).

Delamanid uppvisar ingen korsresistens med något av de för närvarande använda läkemedlen mot tuberkulos.

#### Brytpunkter för känslighetstestning

I kliniska prövningar har resistens mot delamanid definierats som all tillväxt i närvaro av en delamanidkoncentration på 0,2 µg/ml som är större än 1 % av tillväxten på läkemedelsfria kontrollodlingar på Middlebrook 7H11-medium.

#### Data från kliniska studier

I en enstaka, dubbelblind, placebokontrollerad studie fick 161 patienter med MDR-TB 8 veckors behandling med delamanid 100 mg två gånger dagligen i kombination med en WHO-rekommenderad individualiserad OBR. Två månaders sputumkonvertering (SCC) (dvs. tillväxt av *Mycobacterium tuberculosis* till ingen tillväxt under de första 2 månaderna) som observerades bland de patienter som hade positiv sputumodling vid baslinjen visas i tabellform nedan för behandlingsgrupperna delamanid plus OBR och placebo plus OBR:

	Patienter som randomiserats till 100 mg BID + OBR	Patienter som randomiserats till placebo + OBR
SCC i MGIT <sup>®</sup> n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC på fasta media n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

MGIT<sup>®</sup> Mycobacterium growth indicator tube (indikatorrör för tillväxt av mykobakterier), flytande mediasystem  
n= patienter med SCC vid 2 månader

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Deltyba för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för {behandling vid multiresistent tuberkulos} (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs .

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Oral biotillgänglighet för delamanid förbättras när medlet administreras i samband med en standardmåltid med cirka 2,7 gånger, jämfört med fastande förhållanden. Delamanids plasmaexponering ökar mindre än proportionellt med ökande dos.

#### Distribution

Delamanid binds i hög grad till alla plasmaproteiner med en proteinbindning på totalt  $\geq 99,5$  %. Delamanid har en stor märkbar distributionsvolym ( $V_z/F$  på 2 100 liter).

#### Metabolism

Delamanid metaboliseras främst i plasma av albumin och i en mindre utsträckning av CYP3A4. Den fullständiga metabola profilen för delamanid har ännu inte klarlagts, och det finns en potential för läkemedelsinteraktioner med andra läkemedel som administreras samtidigt, om signifikanta okända metaboliter upptäcks. De identifierade metaboliterna uppvisar ingen aktivitet mot mykobakterier men vissa bidrar till QTc-förlängning, huvudsakligen DM-6705. Koncentrationer av de identifierade metaboliterna ökar progressivt till steady state efter 6 till 10 veckor.

#### Eliminering

Delamanid försvinner från plasma med en  $t_{1/2}$  på 30–38 timmar. Delamanid utsöndras inte i urin.

#### Särskilda populationer

##### *Pediatrik population*

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Mindre än 5 % av en oral dos av delamanid återfinns i urinen. Lindrigt nedsatt njurfunktion (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) förefaller inte påverka delamanidexponering. Därför behövs ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det är okänt om delamanid och metaboliter avlägsnas signifikant av hemodialys eller peritoneal dialys.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Delamanid rekommenderas inte till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.

#### *Äldre patienter ( $\geq 65$ år)*

Inga patienter  $\geq 65$  år ingick i kliniska prövningar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data avslöjar inga specifika risker för människa baserat på gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet. Delamanid och/eller dess metaboliter har potentialen att påverka hjärtrepolarisering via blockad av hERG-kaliumkanaler. Hos hund observerades skummiga makrofager i lymfvävnad i olika organ under studier av allmäntoxicitet. Fyndet visade sig vara delvis reversibelt; den kliniska relevansen för detta fynd är okänt. Studier av allmäntoxicitet på kaniner avslöjade en hämmande effekt av delamanid och/eller dess metaboliter på vitamin K-beroende blodkoagulation. I reproduktionsstudier på kaniner observerades embryofetal toxicitet vid doser som var giftiga för modern. Farmakokinetiska data från djur har visat en långsam utsöndring av delamanid/metaboliter i modersmjölk. Hos lakterande råttor var  $C_{\max}$  för delamanid i modersmjölk 4 gånger högre än  $C_{\max}$  i blodet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Hypromellosesftalat  
Povidon  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
Cellulosa, mikrokristallin  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Karmelloskalcium  
Kolloidalt hydrerat kisel  
Magnesiumstearat  
Laktosmonohydrat

#### Filmdragering

Hypromellos  
Makrogol 8000  
Titandioxid  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminiumblister:

40 tabletter.

48 tabletter.

Gulbrun glasflaska (typ III) med barnsäker polypropylenförlutning, polyesterinsats och torkmedelsbehållare:

50 eller 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/875/001-004

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28 april 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 3 mars 2017

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE  
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med medlemsländerna om utbildningsmaterialet före lanseringen.

I respektive medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och format med den nationella behöriga myndigheten och genomföra det före lanseringen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i förskrivningen, dispenseringen, hanteringen eller administreringen av Delyba förses med utbildningsmaterial.

**1. Utbildningsmaterial för vårdgivare (Healthcare Providers, HCPs) ska behandla följande viktiga delar:**

- Produktresumé
- Läkemedelsresistens
- Risk för förlängning av QT-intervall
- Läkemedelsanvändning under graviditet
- Läkemedelsanvändning under amning.

**2. Utbildningsmaterial för patienter** som ska tillhandahållas via vårdgivarna för att förstärka och komplettera informationen som lämnas i bipacksedeln. Den ska behandla följande viktiga delar:

- Läkemedelsanvändning under graviditet
- Läkemedelsanvändning under amning.

**E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Slutföra en konfirmerande prövning där man undersöker delamanid som tillägg till optimal bakgrundsregim (OBR) vid licensierad indikation: Fas 3-prövning där man jämför delamanid 100 mg två gånger dagligen i 2 månader + 200 mg en gång dagligen i 4 månader plus OBR i 18–24 månader jämfört med OBR i 18–24 månader med placebo under de första 6 månaderna.	Inlämning av slutrapport: I kvartal 2 år 2017
Lösa osäkerhet kring exponering och antimykobakteriell aktivitet genom att utföra ytterligare en studie där man utforskar sambandet mellan olika doser när det gäller 2 månaders SCC och resultat på längre sikt: utföra en kontrollerad studie av effekten, säkerheten och farmakokinetiken för delamanid 100 mg två gånger dagligen i 2 månader följt av delamanid 200 mg som en daglig engångsdos i 4 månader eller delamanid 400 mg som en daglig engångsdos i 6 månader hos vuxna patienter med pulmonell läkemedelsresistent tuberkulos, baserat på ett protokoll som har överenskommit med CHMP.	Inlämning av slutrapport: I kvartal 4 år 2021

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONGER FÖR BLISTERFÖRPACKNINGAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Delyba 50 mg filmdragerade tabletter  
delamanid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller: 50 mg delamanid

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

40 tabletter

48 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Ej relevant.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Inga.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/875/001 40 filmdragerade tabletter  
EU/1/13/875/004 48 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Delyba 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR FLASKFÖRPACKNINGAR OCH FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Deltyba 50 mg filmdragerade tabletter  
delamanid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller: 50 mg delamanid

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

50 tabletter  
300 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH  
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Ej relevant.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Inga.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/875/002 50 filmdragerade tabletter  
EU/1/13/875/003 300 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Aluminium/aluminium

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Delyba 50 mg filmdragerade tabletter  
delamanid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Kort titel:* OTSUKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

LOT

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Deltyba 50 mg filmdragerade tabletter** delamanid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Deltyba är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Deltyba
3. Hur du tar Deltyba
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Deltyba ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Deltyba är och vad det används för**

Deltyba innehåller den aktiva substansen delamanid, ett antibiotikum för behandlingen av lungtuberkulos som orsakas av bakterier som inte dödas av de antibiotika som oftast används för att behandla tuberkulos.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Deltyba**

**Ta inte Deltyba**

- om du är allergisk mot delamanid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har mycket låga nivåer av albumin i blodet.
- om du tar läkemedel som är starka inducerare av ett visst leverenzym som kallas "CYP450 3A4" (t.ex. karbamazepin).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Deltyba.

Innan du börjar ta Deltyba, och under behandlingen, kan din läkare kontrollera den elektriska aktiviteten i ditt hjärta med hjälp av en EKG-apparat (elektrokardiogram) (elektrisk registrering av hjärtats slag). Läkaren kan även göra ett blodtest för att kontrollera koncentrationen av vissa mineraler och proteiner som är viktiga för hjärtats funktion.

Tala om för läkaren om du har något av följande tillstånd:

- du har reducerade nivåer av albumin, kalium, magnesium eller kalcium i blodet
- du har hjärtproblem, till exempel en långsam hjärtrytm (bradykardi) eller du har haft en hjärtattack (myokardinfarkt)
- du har ett tillstånd som kallas kongenitalt långt QT-syndrom eller har en allvarlig hjärtsjukdom eller problem med hjärtrytmen.
- du har en leversjukdom eller njursjukdom.
- du har HIV.



## **Barn**

Deltyba är inte lämpligt för barn under 18 år.

## **Andra läkemedel och Deltyba**

Tala om för läkare

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel eller örtpreparat
- om du tar läkemedel för att behandla en onormal hjärtrytm (t.ex. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol)
- om du tar läkemedel för att behandla psykos (t.ex. fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin) eller depression
- om du tar vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. erytromycin, klaritromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, pentamidin eller sakvinavir).
- om du tar läkemedel mot svamp som innehåller triazol (t.ex. flukonazol, itraconazol, vorikonazol)
- om du tar vissa läkemedel för att behandla allergiska reaktioner (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin)
- om du tar något av följande: cisaprid (används för att behandla magsjukdomar), droperidol (används mot kräkning och migrän), domperidon (används mot illamående och kräkning), difemanil (används för att behandla magsjukdomar eller kraftig svettning), probukol (sänker nivån av kolesterol i blodet), levometadyl eller metadon (används för att behandla opiatberoende), vincaalkaloider (läkemedel mot cancer) eller arseniktrioxid (används för att behandla vissa typer av leukemi)
- om du tar HIV-läkemedel som innehåller lopinavir/ritonavir.

Du kan vara mer utsatt för risken att få farliga förändringar av hjärtrytmerna.

## **Graviditet och amning**

Deltyba kan skada ett ofött barn. Det brukar inte rekommenderas för användning under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare kommer att jämföra fördelarna för dig med riskerna för ditt barn om du tar Deltyba medan du är gravid.

Det är inte känt om delamanid passerar över i bröstmjölk hos människor. Amning rekommenderas inte under behandling med Deltyba.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Deltyba väntas inte ha någon påverkan på din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du får biverkningar som skulle kunna påverka din koncentrations- och reaktionsförmåga bör du inte köra bil eller använda maskiner.

## **Deltyba innehåller laktosmonohydrat.**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Deltyba**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är två 50 mg-tabletter som tas två gånger dagligen (morgon och kväll) enligt läkarens anvisningar. Tablettarna ska tas under eller strax efter en måltid. Svälj tablettarna med vatten.

### **Om du har tagit för stor mängd av Deltyba**

Om du har tagit fler tabletter än din ordinerade dos ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste sjukhus. Ta med dig förpackningen så att det framgår tydligt vilket läkemedel du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Deltyba**

Om du har glömt en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det nästan är dags för nästa ordinarie dos ska du emellertid hoppa över den missade dosen.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Delyba**

Sluta **INTE** att ta tabletterna om inte din läkare har sagt åt dig att göra det. Om du slutar för tidigt kan bakterierna återhämta sig och bli resistent mot delamanid.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen av biverkningarna som anges nedan definieras på följande sätt:

Mycket vanliga: kan uppkomma hos fler än 1 av 10 personer

Vanliga: kan uppkomma hos upp till 1 av 10 personer

Mindre vanliga: kan uppkomma hos upp till 1 av 100 personer

**Biverkningar som rapporterades som mycket vanliga** i kliniska studier med Delyba var:

- Känsla av oregelbundna och/eller kraftiga hjärtslag
- Kräkning
- Illamående
- Diarré
- Magsmärta
- Huvudvärk
- En krypande, brännande eller stickande känsla eller domning i huden (parestesi)
- Skakningar (tremor)
- Nedsatt aptit
- Yrsel
- Ihållande ljud i öronen som inte kommer utifrån (tinnitus)
- Total brist på energi
- Led- eller muskelsmärta
- Svårt att somna eller att få en sammanhängande sömn
- Ökat antal omogna röda blodkroppar
- Låg nivå av kalium i blodet
- Förhöjd nivå av urinsyra i blodet
- Upphostning av blod
- Förändringar som ses vid undersökningar (EKG) av hjärtat

**Biverkningar som rapporterades som vanliga** i kliniska studier med Delyba var:

- Anemi
- Ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili)
- Förhöjning av triglycerider i blodet
- Psykotisk störning
- Upprördhet
- Oro
- Depression
- Rastlöshet
- Nervskador som ger upphov till domningar eller smärta (sveda) eller krypningar i händer eller fötter
- Dåsighet
- Nedsatt känsel
- Torra ögon
- Ögonen blir ljuskänsliga
- Öronsmärta
- Förhöjt blodtryck (hypertoni)
- Sänkt blodtryck (hypotoni)

- Blåmärken
- Värmevallningar
- Andfåddhet
- Hosta
- Smärta i munnen eller svalget
- Svalgirritation
- Torrhet i svalget
- Rinnande näsa
- Bröstmärta
- Gastrit
- Förstoppning
- Matsmältningsbesvär
- Dermatit
- Nässelfeber
- Klåda
- Papler (små upphöjningar i huden)
- Utslag
- Akne
- Ökad svettning
- En skelettsjukdom som kallas osteokondros
- Muskelsvaghet
- Skelettsmärta
- Smärta i sidan
- Smärta i armar eller ben
- Blod i urinen
- Feber
- Bröstmärta
- Allmän sjukdomskänsla
- Obehag i bröstet
- Svullna fötter, ben eller fotleder
- Ökade värden av hormonet kortisol vid undersökningar av blodet

**Biverkningar som rapporterades som mindre vanliga i kliniska studier med Delytba:**

- Bältros
- Muntorsk
- Jästinfektion i huden (tinea versicolor)
- Lågt antal vita blodkroppar (leukopeni)
- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- Uttorkning
- Låg nivå av kalcium i blodet
- Hög kolesterolnivå i blodet
- Aggression
- Förföljelsemani
- Panikattacker
- Anpassningsstörning med sänkt stämningsläge
- Neuros
- Känsla av obehag, känslomässigt och mentalt
- Mental avvikelse
- Problem med sömnen
- Ökad sexualdrift
- Letargi
- Balansstörning
- Regional smärta
- Allergisk konjunktivit
- Problem med hjärtrytm
- Svårt att svälja

- Onormal känsla i munnen
- Ömhet i buken
- Håravfall
- Kliande eller röd hud inklusive runt hårrötterna
- Urinretention
- Smärta vid uriner
- Ökat behov av att urinera nattetid
- Värmekänsla
- Avvikande värden för blodundersökningar som gäller koagulation (förlängd APPT)
- Avvikande blodvärden som gäller funktionen i lever, gallsystem eller bukspottkörtel
- Minskade värden för blodundersökningar som gäller hormonet kortisol
- Förhöjt blodtryck

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Delyba ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller flaskan efter "EXP:". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- En filmdragerad tablett innehåller 50 mg av den aktiva substansen delamanid.
- Övriga innehållsämnen är hypromellosesfälat, povidon, all-rac- $\alpha$ -tokoferol, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, karmelloskalcium, kolloidalt hydrerat kisel, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, makrogol 8000, titandioxid, talk, järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Delyba 50 mg filmdragerade tabletter är runda och gula.

Delyba tillhandahålls i förpackningar med 40 eller 48 filmdragerade tabletter i blister av aluminium/aluminium, eller i gulbruna glasflaskor med 50 eller 300 tabletter. Flaskan innehåller behållare med torkmedel för att hålla tabletterna torra. Låt behållarna ligga kvar i flaskan.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

**Tel: +49 (0)89 206020 500**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**LT**

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

**LU**

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

**HU**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**IS**

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

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.