

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg delamanid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Rund, gul, filmdrasjert tablett, 11,7 mm i diameter, preget med "DLM" og "50" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Delyba er indisert til bruk som en del av et egnet kombinasjonsregime for pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne, ungdom, barn og spedbarn med en kroppsvekt på minst 10 kg når et effektivt behandlingsregime ellers ikke kan settes sammen på grunn av resistens eller toleranse (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med delamanid bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid må alltid administreres som en del av et egnet kombinasjonsregime for behandling av multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med et egnet kombinasjonsregime bør fortsette etter gjennomføring av en 24-ukers behandlingsperiode med delamanid, i henhold til WHO's retningslinjer.

Det anbefales at delamanid administreres gjennom direkte observert terapi (DOT).

Dosering

Voksne

Den anbefalte daglige dosen for voksne er 100 mg to ganger daglig, tatt sammen med mat, i 24 uker.

Ungdom og barn

Barn med en kroppsvekt på

- ≥ 30 til < 50 kg: Anbefalt dose er 50 mg to ganger daglig i 24 uker
- ≥ 50 kg: Anbefalt dose er 100 mg to ganger daglig i 24 uker

Se preparatomtalen for Delyba 25 mg dispergerbare tablettar for pasienter med en kroppsvekt på mindre enn 30 kg.

Eldre pasienter (> 65 år)

Det finnes ingen tilgjengelige data for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data om bruk av delamanid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruken anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Delamanid anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Delyba hos barn med en kroppsvekt under 10 kg har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Delamanid bør tas sammen med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Serumalbumin $< 2,8$ g/dl (se pkt. 4.4 angående bruk hos pasienter med serumalbumin $\geq 2,8$ g/dl).
- Samtidig administrering av legemidler som er sterke fremmere av CYP3A4 (f.eks. karbamazepin).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ingen data om behandling med delamanid i mer enn 24 sammenhengende uker. (se pkt. 4.2).

Det finnes ingen kliniske data om bruk av delamanid til å behandle

- lungetuberkulose utenfor lungene (f.eks. sentralnervesystemet, bein)
- infeksjoner som skyldes andre mykobakteriearter enn de i *M. tuberculosis*-komplekset
- latent infeksjon med *M. tuberculosis*

Det finnes ingen kliniske data om bruk av delamanid som en del av kombinasjonsregimer brukt til å behandle legemiddel-følsom *M. tuberculosis*.

Resistens mot delamanid

Delamanid må bare brukes i passende kombinasjonsregime for MDR-TB-behandling slik anbefalt av WHO for å hindre utvikling av resistens mot delamanid.

QT-forlengelse

QT-forlengelse er observert hos pasienter som ble behandlet med delamanid. Denne forlengelsen øker sakte over tid i de første 6 til 10 behandlingsukene og blir deretter stabil. QTc-forlengelsen er veldig nært korrelert med DM-6705, den viktigste delamanid-metabolitten. Plasmaalbumin og CYP3A4 regulerer henholdsvis dannelse og metabolisme av DM-6705 (se Spesielle hensyn, nedenfor).

Generelle anbefalinger

Det anbefales at EKG bør innhentes før behandlingen innledes og månedlig under fullt behandlingsforløp med delamanid. Hvis en QTcF > 500 ms er observert enten før første dose med delamanid eller under behandling med delamanid, skal behandling med delamanid enten ikke innledes eller behandlingen bør seponeres. Hvis QTc-intervallet varer lenger enn 450/470 ms for mannlige/kvinnelige pasienter under delamanidbehandlingen, bør disse pasientene få EKG-overvåking hyppigere. Det anbefales også at serumelektrolytter, f.eks. kalium, innhentes ved baseline og korrigeres dersom unormale.

Spesielle hensyn

Kardiale risikofaktorer

Behandling med delamanid bør ikke initieres hos pasienter med følgende risikofaktorer med mindre mulig nytte av delamanid antas å oppveie den potensielle risikoen. Slike pasienter bør få svært hyppig monitorering av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

- Kjent medfødt forlengelse av QTc-intervallet eller enhver klinisk lidelse som kan forlenge QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Tidligere symptomatisk hjertearytmi eller klinisk relevant bradykardi.
- Enhver hjertelidelse som predisponerer for arytmi, som kraftig hypertensjon, venstre ventrikelhypertrofi (inkludert hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjertesvikt etterfulgt av redusert ejsjonsfraksjon for venstre ventrikel.
- Elektrolyttforstyrrelser, særlig hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi.
- Bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Dette omfatter (men er ikke begrenset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
 - Nevroleptika (f.eks. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle midler, inkludert:
 - makrolider (f.eks. erytromycin, klaritromycin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (se pkt. 4.4 angående bruk sammen med andre fluorkinoloner)
 - bedakvilin
 - triazol fungicider
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Visse antimalariamidler med QT-forlengelsespotensial (f.eks. halofantrin, kinin, klorokin artesunat/amodiakin, dihydroartemisinin/piperakin).
- Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levometadyl, metadon, vinca-alkaloider, arsenikktrioksid.

Hypoalbuminemi

I en klinisk studie var nærvær av hypoalbuminemi assosiert med økt risiko for forlengelse av QT-intervallet hos pasienter som ble behandlet med delamanid. Delamanid er kontraindisert hos pasienter med albumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.3). Pasienter som begynner delamanid med serumalbumin < 3,4 g/dl eller oppleve et fall i serumalbumin til dette området i løpet av behandlingen, bør få svært hyppig EKG-overvåking gjennom hele perioden de behandles med delamanid.

Samtidig administrering av potente CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av delamanid med en potent CYP3A4-hemmer (lopinavir/ritonavir) var assosiert med en 30 % høyere eksponering for metabolitten DM-6705, som har vært assosiert med QTc-forlengelse. Hvis derfor samtidig administrering av delamanid med en potent CYP3A4-hemmer anses å være nødvendig, anbefales svært hyppig overvåking av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administrering av delamanid med kinoloner

Alle QTc-forlengelse av over 60 ms ble assosiert med samtidig fluorokinolonbruk. Dersom samtidig administrering vurderes for å konstruere et adekvat behandlingsopplegg for MDR-TB, anbefales derfor svært hyppig overvåking av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

Nedsatt leverfunksjon

Deltyba anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen data om bruk av delamanid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer

Deltyba filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på delamanid

Cytokrom P450 3A4-induktorer

Klinisk legemiddelinteraksjonsstudier med friske forsøkspersoner indikerte en reduserer eksponering for delamanid med opptil 45 % etter 15 dager med samtidig administrering av sterk inducer av P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg daglig) sammen med delamanid (200 mg daglig). Ingen klinisk relevant reduksjon i delamanid-eksponering ble observert med den svake induktoren efavirenz når den administreres i en dose på 600 mg daglig i 10 dager i kombinasjon med delamanid 100 mg to ganger daglig.

Legemidler mot hiv

I kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (100 mg to ganger daglig) og sammen med tenofovirdisoproksil (245 mg daglig) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg daglig) i 14 dager og sammen med efavirenz i 10 dager (600 mg daglig). Delamanid-eksponeringen forble uendret (< 25 % forskjell) sammen med anti-hiv-legemidlene tenofovirdisoproksil og efavirenz, men økte noe i kombinasjon med anti-hiv-legemidlene som inneholder lopinavir/ritonavir.

Effekt av delamanid på andre legemidler

In vitro-studier viste at delamanid ikke hemmer CYP450-isoenzymer.

In vitro-studier viste at delamanid og metabolittene ikke hadde noen effekt på transportørene MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP ved konsentrasjoner på ca. 5 til 20 ganger større enn C_{max} ved steady state. Etersom tarmkonsentrasjonen potensielt kan være mye større enn disse multiplene av C_{max} , finnes det potensiale for at delamanid har effekt på disse transportørene.

Legemidler mot tuberkulose

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (200 mg daglig) og sammen med rifampicin/isoniazid/pyrazinamid (300/720/1 800 mg daglig) eller etambutol (1 100 mg daglig) i 15 dager. Eksponering av samtidig behandling med anti-TB medisiner (rifampicin [R] / isoniazid [H] / pyrazinamid [Z]) ble ikke påvirket. Samtidig administrering med delamanid ga en signifikant økning av steady state plasmakonsentrasjoner av etambutol, med ca. 25 %. Den kliniske relevansen ukjent.

Legemidler mot hiv

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (100 mg to ganger daglig) og tenofoviridisoprosil (245 mg daglig), lopinavir / ritonavir (400/100 mg daglig) i 14 dager og sammen med efavirenz i 10 dager (600 mg daglig). Delamanid gitt i kombinasjon med anti-hiv-legemidler som tenofoviridisoprosil, lopinavir/ritonavir og efavirenz, påvirket ikke eksponeringen for disse legemidlene.

Legemidler med potensial til å forlenge QTc

Forsiktighet må utvises ved bruk delamanid hos pasienter som allerede får legemidler forbundet med QT-forlengelse (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av moksifloksacin og delamanid hos pasienter med MDR-TB er ikke undersøkt. Moksifloksacin anbefales ikke hos pasienter som behandles med delamanid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av delamanid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Delyba er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om delamanid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av delamanid/metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det anbefales at kvinner ikke ammer under behandling med Delyba (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Delyba hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunddyr (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen kliniske data på effekten av delamanid på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Delyba forventes å ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever noen som helst bivirkning med en potensiell innvirkning på evnen til å utføre disse aktivitetene (for eksempel er hodepine svært vanlig og tremor er vanlig).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasienter som blir behandlet med delamanid i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) (dvs. insidenst > 10 %) er kvalme (32,9 %), oppkast (29,9 %), hodepine (28,4 %), søvnlidelser og -forstyrrelser (28,2 %), svimmelhet (22,4 %), gastritt (15,9 %) og nedsatt appetitt (13,1 %).

Bivirkningstabell

Listen over bivirkninger og frekvenser er basert på resultatene fra to dobbeltblinde kontrollerte kliniske studier. Bivirkningene er oppført etter MedDRA sitt organklassesystem og med foretrukket term. Innenfor hver organklasse er bivirkningene oppført i frekvenskategoriene svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell: Bivirkninger på delamanid

Organklasse	Frekvens svært vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Endokrine sykdommer	-	Hypotyreose ^a	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	-	-
Psykiatriske lidelser	Søvnlidelser og -forstyrrelser ^b	Psykotiske lidelser ^c Angst ^d Depresjon ^e Hallusinasjon ^f	-
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine ^g	Hypoestesi Tremor	Letargi
Hjertesykdommer	-	Atrioventrikulær blokk, grad I Ventrikulære ekstrasystoler Palpitasjoner	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	-	Halsirritasjon	-
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Gastritt ^h	Dyspepsi	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	-	Muskelsvakhet Muskelspasmer	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	-	Brystsmerter	-
Undersøkelser	-	Økt kortisol ⁱ Forlenget QT på EKG	-

Termer som representerer samme medisinske konsept eller tilstand, ble gruppert sammen og rapportert som én enkelt bivirkning i tabellen "Bivirkninger på delamanid". Foretrukne termer som faktisk ble rapportert i de dobbeltblinde kliniske studiene, og som bidro til de relevante bivirkningene, er angitt i parentes, som listet opp nedenfor:

- Hypotyreose (hypotyreose, primær hypotyreose)
- Søvnlidelser og -forstyrrelser (initial insomni, insomni, søvnforstyrrelse)
- Psykotisk sykdom (akutt psykose, psykotisk sykdom, reaktiv psykose, legemiddelindusert psykotisk sykdom)
- Angst (angst, angstsykdom, generalisert angstsykdom)
- Depresjon (tilpasningsforstyrrelse med nedstemthet, nedstemthet, depresjon, alvorlig depresjon, blandet angst- og depressiv lidelse, vedvarende depressiv lidelse, schizoaffektiv sykdom av depressiv type)

- f. Hallusinasjon (hallusinasjon, hørselshallusinasjon, synshallusinasjon, taktil hallusinasjon, blandet hallusinasjon, hypnopompisk hallusinasjon, hypnagogisk hallusinasjon)
- g. Hodepine (ubehag i hodet, hodepine, migrene, sinushodepine, spenningshodepine, vaskulær hodepine)
- h. Gastritt (kronisk gastritt, gastritt, erosiv gastritt)
- i. Økt kortisol (Cushings syndrom, hyperadrenokortisisme, økt kortisol)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

EKG QT-forlengelse

Hos pasienter som totalt fikk 200 mg delamanid daglig i fase 2- og 3-studier lå gjennomsnittlig placebokorrigert økning i QTcF fra baseline mellom henholdsvis 4,7–7,6 ms ved 1. måned og 5,3–12,1 ms ved 2. måned. Insidensen av et QTcF-intervall > 500 ms lå mellom 0,6 % (1/161) – 2,1 % (7/341) hos pasienter som fikk totalt 200 mg delamanid daglig versus mellom 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) hos pasientene som fikk placebo + OBR, mens insidensen av QTcF-endring fra baseline > 60 ms lå mellom 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) hos pasienter som fikk totalt 200 mg delamanid daglig versus mellom 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) hos pasienter som fikk placebo.

Palpitasjoner

Hos pasienter som fikk delamanid + OBR i fase 2- og 3-studiene, var frekvensen 7,9 % (frekvenskategori vanlig) sammenlignet med en frekvens på 6,7 % hos pasienter som fikk placebo + OBR.

Pediatrisk populasjon

Basert på en studie (se pkt. 5.1) med 37 barn i alderen fra 0 til 17 år forventes frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn å være de samme som hos voksne. Det har hovedsakelig blitt rapportert om tilfeller av hallusinasjon hos den pediatriske populasjonen etter markedsføring. Forekomsten av hallusinasjon i kliniske studier var vanlig hos barn (5,4 %) og voksne (1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med delamanid i kliniske studier. Ytterligere kliniske data viste imidlertid at hos pasienter som får 200 mg to ganger daglig, det vil si 400 mg delamanid daglig, er den totale sikkerhetsprofilen sammenlignbar med pasienter som fikk den anbefalte dosen på 100 mg to ganger daglig. Riktignok ble noen reaksjoner observert med en høyere frekvens og hastigheten på QT-forlengelsen steg på en doserelatert måte. Behandling av overdosering bør involvere umiddelbare tiltak for å fjerne delamanid fra fordøyelseskanalen og støttende behandling etter behov. Hyppig EKG-overvåking bør utføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, legemidler for behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AK06.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningen av delamanid innebærer hemming av syntesen av mykobakterielle cellevegg-komponenter, metoksy- og keto-mykolinsyre. De identifiserte metabolittene fra delamanid viser ikke antimykobakteriell aktivitet.

Aktivitet mot spesifikke patogener

Delamanid har ingen *in vitro* aktivitet mot andre bakteriearter enn mykobakterier.

Resistens

Det er foreslått at mutasjon i en av de 5 koenzym-F420-genene er mekanismen for mykobakterienes resistens mot delamanid. I mykobakteriene var *in vitro* frekvensene for spontan resistens mot delamanid lik de for isoniazid, og var høyere enn for rifampicin. Det er blitt dokumentert at resistens mot delamanid har oppstått under behandlingen (se pkt. 4.4). Delamanid viser ikke kryssresistens med noen av de nåværende brukte legemidlene mot tuberkulose bortsett fra pretomanid. Studier *in vitro* har vist kryssresistens med pretomanid. Dette er sannsynligvis på grunn av at delamanid og pretomanid aktiveres via samme aktiveringsvei.

Tolkningskriterier for følsomhetstesting

Når 7H11 agarmedium brukes for følsomhetstesting av legemidler, er anbefalt epidemiologisk cut-off (ECOFF) og tolkningskriterier for følsomhetstesting av delamanid:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinisk brytningspunkt: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = følsom; R = resistent

Data fra kliniske studier

Delamanid er blitt evaluert i to dobbeltblinde placebokontrollerte studier for behandling av MDR-TB. "Sputum culture conversion" (SCC) analyser ble utført med den modifiserte intensjon å behandle populasjonen som omfatter pasienter med positive dyrkningsprøver ved baseline og hvor isolatet var resistent mot både isoniazid og rifampicin, dvs., hadde MDR-TB.

To måneders SCC (dvs. fra vekst av *Mycobacterium tuberculosis*, med ingen vekst i de første 2 månedene og opprettholdt ingen vekst i 1 måned videre) ($p = 0,0083$) ble i den første studien (studie 204), oppnådd av 64/141 (45,4 %) pasienter randomisert til delamanid 100 mg to ganger daglig (BID) + OBR og 37/125 (29,6 %) pasienter randomisert til placebo (PLC) + OBR. Tid til SCC for gruppen randomisert til 100 mg delamanid BID ble også funnet å være raskere enn for gruppen randomisert til å få placebo + OBR ($p = 0,0056$).

I den andre studien (studie 213) ble 100 mg delamanid BID administrert oralt som en tilleggsbehandling til OBR i 2 måneder fulgt av 200 mg én gang daglig i 4 måneder. Median tiden til SCC var 51 dager i delamanid + OBR-gruppen sammenlignet med 57 dager i PLC + OBR-gruppen ($p = 0,0562$ ved bruk av den stratifiserte modifiserte Peto-Peto-modifikasjonen av Gehans Wilcoxon rank sum test). Andelen av pasienter som fikk SCC etter behandlingsperioden på 6 måneder var 87,6 % (198/226) i delamanid + OBR-behandlingsgruppen sammenlignet med 86,1 % (87/101) i placebo + OBR-behandlingsgruppen ($p = 0,7131$).

Alle manglende dyrkningsprøver fram til tid til SCC ble antatt å være positive i den primære analysen. Det ble utført to sensitivitetsanalyser – én LOCF (last-observation-carried-forward)-analyse og én analyse med "leseavsluttende" metodologi (som krever at både de forrige og de etterfølgende dyrkningsprøvene ble observert som negative dyrkningsprøver for å kunne tilskrive et negativt resultat, ellers ble et positivt resultat tilskrevet). Begge viste en median tid til SCC som var 13 dager kortere i delamanid + OBR-gruppen ($p = 0,0281$ for LOCF og $p = 0,0052$ for "leseavsluttende").

Resistens mot delamanid (definert som MIC \geq 0,2 mikrog/ml) er blitt observert ved baseline hos 2 av 316 pasienter i studie 204 og hos 2 av 511 pasienter i studie 213 (4 av 827 pasienter [0,48 %]). Resistens mot delamanid oppsto hos 4 av 341 pasienter (1,2 %) randomisert til delamanid i 6 måneder i studie 213. Disse fire pasientene fikk bare to andre legemidler i tillegg til delamanid.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken, sikkerheten og effekten av delamanid sammen med et bakgrunnsregime (BR) ble evaluert i studie 242-12 -232 (10 dagers farmakokinetikk) etterfulgt av studie -233 (farmakokinetikk, effekt og sikkerhet), begge enkeltarm-, åpne studier som inkluderte 37 pasienter som hadde en medianalder på 4,55 år (0,78 til 17,60 år), 25 (67,6 %) var asiatiske og 19 (51,4 %) var kvinner.

Barn ble registrert i fire grupper:

Gruppe 1: 12 til 17 år (7 pasienter), gruppe 2: 6 til 11 år (6 pasienter), gruppe 3: 3 til 5 år (12 pasienter) og gruppe 4: 0 til 2 år (12 pasienter). Den totale gjennomsnittlige kroppsvekten til forsøkspersoner var 19,5 kg, og i gruppe 1, 2, 3 og 4 var gjennomsnittlig kroppsvekt henholdsvis 38,4, 25,1, 14,8 og 10,3 kg.

Pasientene hadde bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-infeksjon og skulle fullføre 26 ukers behandling med delamanid + OBR, etterfulgt av behandling med kun OBR, i samsvar med WHO's anbefaling.

Pasienter i gruppe 1 og 2 fikk filmdrasjerte tabletter. Delamanid-dosen i gruppe 1 var 100 mg to ganger daglig og 50 mg to ganger daglig i gruppe 2. Dosene som ble gitt, var høyere enn den gjeldende anbefalte vektbaserte dosen i den pediatrike befolkningen. Pasienter i gruppe 3 og 4 fikk dispergerbare tabletter. Denne pediatrike formuleringen er ikke bioekvivalent med de filmdrasjerte tablettene. Pasienter i gruppe 3 fikk 25 mg to ganger daglig. Pasienter i gruppe 4 fikk doser mellom 10 mg to ganger daglig og 5 mg én gang daglig basert på kroppsvekt. Dosene administrert i gruppe 4 var under den gjeldende anbefalte vektbaserte doseringen i den pediatrike befolkningen.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført på data fra de to pediatrike forsøkene for å fastsette dosene for barn som ville gi delamanid-eksponering tilsvarende dem som ble observert hos voksne personer med MDR-TB. Data hos barn med en kroppsvekt på under 10 kg var for begrenset til å fastsette doser for denne pasientpopulasjonen.

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oral biotilgjengelighet for delamanid blir bedre ved administrering med et vanlig måltid, med omtrent 2,7 ganger, sammenlignet med fastende tilstand. De maksimale plasmakonsentrasjonene oppnås omtrent 4 timer etter dosen gis, uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Delamanid binder seg sterkt til alle plasmaproteiner med en binding til samlede proteiner på \geq 99,5 %. Delamanid har et tilsynelatende stort distribusjonsvolum (V_z/F på 2 100 l).

Biotransformasjon

Delamanid metaboliseres hovedsakelig i plasma av albumin og i mindre grad av CYP3A4. Den fullstendige metabolske profilen til delamanid er ennå ikke klarlagt, og det er et potensial for legemiddelinteraksjoner med andre samtidig administrerte legemidler, dersom betydelige ukjente metabolitter oppdages. De identifiserte metabolittene viser ikke antimykobakteriell aktivitet, men noen bidrar til QTc-forlengelse, hovedsakelig DM-6705. Konsentrasjonene av de identifiserbare metabolittene øker gradvis til steady state etter 6 til 10 uker.

Eliminasjon

Delamanid forsvinner fra plasma med en $t_{1/2}$ på 30 til 38 timer. Delamanid utskilles ikke i urinen.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Delamanid plasmaeksponering øker mindre enn proporsjonalt med økning av dosen.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon

Under behandling med anbefalte delamaniddoser for ungdom og barn med en kroppsvekt på minst 10 kg (se pkt. 4.2.) ble liknende plasmaeksponering som for voksne oppnådd.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Mindre enn 5 % av en oral dose delamanid gjenvinnes fra urin. Lett nedsatt nyrefunksjon (50 ml/min $< Cr_{CLN} < 80$ ml/min) ser ikke ut til å påvirke eksponering for delamanid. Ingen dosejustering er derfor nødvendig hos pasienter med lett eller nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke kjent om delamanid og dets metabolitter blir fjernet i betydelig grad ved hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Delamanid anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen pasienter på ≥ 65 år ble inkludert i kliniske studier.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og potensial for karsinogenitet. Delamanid og/eller dets metabolitter har potensial til å påvirke hjertets repolarisering via blokkering av hERG kaliumkanaler. I hunder ble skumcellemakrofager observert i lymfevev fra ulike organer under gjentatt dosering i toksisitetsstudier. Funnene viste seg å være delvis reversible, og den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent. Gjentatt dosering hos kaniner viste at delamanid og/eller dets metabolitter hadde en hemmende effekt på vitamin K-avhengige blodpropp. I reproduksjonsstudier med kaniner ble embryo-føtal toksisitet observert ved maternale toksiske doser. Farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av delamanid/metabolitter i morsmelk. Hos diegivende rotter, var C_{max} for delamanid i morsmelk 4 ganger høyere enn i blodet. I toksisitetsstudier av unge rotter var alle resultater relatert til behandling med delamanid samsvarende med de som ble observert hos voksne dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettens kjerne

Hypromelloseftalat

Povidon

all-*rac*-alfa-tokoferol

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglykolat (type A)

Karmellosekalsium

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Laktosemonohydrat

Filmdrasjering
Hypromellose
Makrogol 8000
Titandioksid
Talkum
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumblister:
48 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/875/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2014
Dato for siste fornyelse: 22. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deltyba 25 mg dispergerbare tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder 25 mg delamanid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett

Rund, hvit til off-white dispergerbar tablett, 11 mm i diameter, preget med "DLM" og "25" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Deltyba er indisert til bruk som en del av et egnet kombinasjonsregime for pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne, ungdom, barn og spedbarn med en kroppsvekt på minst 10 kg når et effektivt behandlingsregime ellers ikke kan settes sammen på grunn av resistens eller toleranse (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med delamanid bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid må alltid administreres som en del av et egnet kombinasjonsregime for behandling av multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med et egnet kombinasjonsregime bør fortsette etter gjennomføring av en 24-ukers behandlingsperiode med delamanid, i henhold til WHO's retningslinjer.

Det anbefales at delamanid administreres gjennom direkte observert terapi (DOT).

Dosering

Voksne

Filmdrasjerte tablett anbefales for voksne pasienter, se preparatomtalen for Deltyba 50 mg filmdrasjerte tablett.

Ungdom, barn og spedbarn

Pediatrike pasienter med en kroppsvekt på

- ≥ 10 til < 20 kg: Anbefalt dose er 25 mg to ganger daglig i 24 uker
- ≥ 20 til < 30 kg: Anbefalt dose er 50 mg hver morgen og 25 mg hver kveld i 24 uker

Se preparatomtalen for Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter for pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller mer.

Eldre pasienter (> 65 år)

Det finnes ingen tilgjengelige data for eldre pasienter. Se preparatomtalen for Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter for voksne pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data om bruk av delamanid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruken anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Delamanid anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Delyba hos barn med en kroppsvekt under 10 kg har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Delamanid bør tas sammen med mat.

De dispergerbare tablettene må dispergeres i vann med 10 til 15 ml per 25 mg dispergerbare tablett, og den resulterende hvite suspensjonen må inntas umiddelbart. Deretter må ytterligere 10 til 15 ml vann per dispergerbare tablett tilsettes i glasset eller koppen for å sikre at potensielt gjenværende suspensjon blir dispergert, og den resulterende suspensjonen må også inntas.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Serumalbumin $< 2,8$ g/dl (se pkt. 4.4 angående bruk hos pasienter med serumalbumin $\geq 2,8$ g/dl).
- Samtidig administrering av legemidler som er sterke fremmere av CYP3A4 (f.eks. karbamazepin).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ingen data om behandling med delamanid i mer enn 24 sammenhengende uker (se pkt. 4.2).

Det finnes ingen kliniske data om bruk av delamanid til å behandle

- lungetuberkulose utenfor lungene (f.eks sentralnervesystemet, bein)
- infeksjoner som skyldes andre mykobakteriearter enn de i *M. tuberculosis*-komplekset
- latent infeksjon med *M. tuberculosis*

Det finnes ingen kliniske data om bruk av delamanid som en del av kombinasjonsregimer brukt til å behandle legemiddel-følsom *M. tuberculosis*.

Resistens mot delamanid

Delamanid må bare brukes i passende kombinasjonsregime for MDR-TB-behandling slik anbefalt av WHO for å hindre utvikling av resistens mot delamanid.

QT-forelengelse

QT-forlengelse er observert hos pasienter som ble behandlet med delamanid. Denne forlengelsen øker sakte over tid i de første 6 til 10 behandlingsukene og blir deretter stabil. QTc-forlengelsen er veldig nært korrelert med DM-6705, den viktigste delamanid-metabolitten. Plasmaalbumin og CYP3A4 regulerer henholdsvis dannelsen og metabolismen av DM-6705 (se Spesielle hensyn, nedenfor).

Generelle anbefalinger

Det anbefales at EKG bør innhentes før behandlingen innledes og månedlig under fullt behandlingsforløp med delamanid. Hvis en QTcF > 500 ms er observert enten før første dose med delamanid eller under behandling med delamanid, skal behandling med delamanid enten ikke innledes eller behandlingen bør seponeres. Hvis QTc-intervallet varer lenger enn 450/470 ms for mannlige/kvinnelige pasienter under delamanidbehandlingen, bør disse pasientene få EKG-overvåking hyppigere. Det anbefales også at serumelektrolytter, f.eks. kalium, innhentes ved baseline og korrigeres dersom unormale.

Spesielle hensyn

Kardiale risikofaktorer

Behandling med delamanid bør ikke initieres hos pasienter med følgende risikofaktorer med mindre mulig nytte av delamanid antas å oppveie den potensielle risikoen. Slike pasienter bør få svært hyppig monitorering av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

- Kjent medfødt forlengelse av QTc-intervallet eller enhver klinisk lidelse som kan forlenge QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Tidligere symptomatisk hjertearytmi eller klinisk relevant bradykardi.
- Enhver hjertelidelse som predisponerer for arytmi, som kraftig hypertensjon, venstre ventrikkelhypertrofi (inkludert hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjertesvikt etterfulgt av redusert ejejsjonsfraksjon for venstre ventrikkel.
- Elektrolyttforstyrrelser, særlig hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi.
- Bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Dette omfatter (men er ikke begrenset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
 - Nevroleptika (f.eks. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle midler, inkludert:
 - makrolider (f.eks. erytromycin, klaritromycin)
 - moksifloksacin, sparfloksacin (se pkt. 4.4 angående bruk sammen med andre fluorkinolonere)
 - bedakvilin
 - triazol fungicider
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Visse antimalariamidler med QT-forlengelsespotensial (f.eks. halofantrin, kinin, klorokin artesunat/amodiakin, dihydroartemisinin/piperakin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levometadyl, metadon, vinca-alkaloider, arsenikktrioksid.

Hypoalbuminemi

I en klinisk studie var nærvær av hypoalbuminemi assosiert med økt risiko for forlengelse av QT-intervallet hos pasienter som ble behandlet med delamanid. Delamanid er kontraindisert hos pasienter

med albumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.3). Pasienter som begynner delamanid med serumalbumin < 3,4 g/dl eller oppleve et fall i serumalbumin til dette området i løpet av behandlingen, bør få svært hyppig EKG-overvåking gjennom hele perioden de behandles med delamanid.

Samtidig administrering av potente CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av delamanid med en potent CYP3A4-hemmer (lopinavir / ritonavir) var assosiert med en 30 % høyere eksponering for metabolitten DM-6705, som har vært assosiert med QTc-forlengelse. Hvis derfor samtidig administrering av delamanid med en potent CYP3A4-hemmer anses å være nødvendig, anbefales svært hyppig overvåking av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administrering av delamanid med kinoloner

Alle QTc-forlengelse av over 60 ms ble assosiert med samtidig fluorokinolonbruk. Dersom samtidig administrering vurderes for å konstruere et adekvat behandlingsopplegg for MDR-TB, anbefales derfor svært hyppig overvåking av EKG gjennom hele behandlingsperioden med delamanid.

Nedsatt leverfunksjon

Deltuba anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen data om bruk av delamanid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på delamanid

Cytokrom P450 3A4-induktorer

Klinisk legemiddelinteraksjonsstudier med friske forsøkspersoner indikerte en redusert eksponering for delamanid med opptil 45 % etter 15 dager ved samtidig administrering av sterk induktor av P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg daglig) sammen med delamanid (200 mg daglig). Ingen klinisk relevant reduksjon i delamanid-eksponering ble observert med den svake induktoren efavirenz når den administreres i en dose på 600 mg daglig i 10 dager i kombinasjon med delamanid 100 mg to ganger daglig.

Legemidler mot hiv

I kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (100 mg to ganger daglig) og sammen med tenofovirdisoproksil (245 mg daglig) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg daglig) i 14 dager og sammen med efavirenz i 10 dager (600 mg daglig). Delamanid-eksponeringen forble uendret (< 25 % forskjell) sammen med anti-hiv-legemidlene tenofovirdisoproksil og efavirenz, men økte noe i kombinasjon med anti-hiv-legemidlene som inneholder lopinavir/ritonavir.

Effekt av delamanid på andre legemidler

In vitro-studier viste at delamanid ikke hemmer CYP450-isoenzymer.

In vitro-studier viste at delamanid og metabolittene ikke hadde noen effekt på transportørene MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP ved konsentrasjoner på ca. 5 til 20 ganger større enn C_{max} ved steady state. Ettersom tarmkonsentrasjonen potensielt kan være mye større enn disse multiplene av C_{max} , finnes det potensiale for at delamanid har effekt på disse transportørene.

Legemidler mot tuberkulose

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (200 mg daglig) og sammen med rifampicin / isoniazid / pyrazinamid (300/720/1 800 mg daglig) eller etambutol (1 100 mg daglig) i 15 dager. Eksponering av samtidig behandling med anti-TB medisiner (rifampicin [R] / isoniazid [H] / pyrazinamid [Z]) ble ikke påvirket. Samtidig administrering med delamanid ga en signifikant økning av steady state plasmakonsentrasjoner av etambutol, med ca. 25 %. Den kliniske relevansen ukjent.

Legemidler mot hiv

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner ble delamanid administrert alene (100 mg to ganger daglig) og tenofoviridisoproksil (245 mg daglig), lopinavir / ritonavir (400/100 mg daglig) i 14 dager og sammen med efavirenz i 10 dager (600 mg daglig). Delamanid gitt i kombinasjon med anti-hiv-legemidler som tenofoviridisoproksil, lopinavir/ritonavir og efavirenz, påvirket ikke eksponeringen for disse legemidlene.

Legemidler med potensial til å forlenge QTc

Forsiktighet må utvises ved bruk delamanid hos pasienter som allerede får legemidler forbundet med QT-forlengelse (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av moksifloksacin og delamanid hos pasienter med MDR-TB er ikke undersøkt. Moksifloksacin anbefales ikke hos pasienter som behandles med delamanid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av delamanid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Delyba er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om delamanid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av delamanid/metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det anbefales at kvinner ikke ammer under behandling med Delyba (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Delyba hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen kliniske data på effekten av delamanid på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Delyba forventes å ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever noen som helst bivirkning med en potensiell innvirkning på evnen til å utføre disse aktivitetene (for eksempel er hodepine svært vanlig og tremor er vanlig).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasienter som blir behandlet med delamanid i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) (dvs. insidenst > 10 %) er kvalme (32,9 %), oppkast (29,9 %), hodepine (28,4 %), søvnlidelser og -forstyrrelser (28,2 %), svimmelhet (22,4 %), gastritt (15,9 %) og nedsatt appetitt (13,1 %).

Bivirkningstabell

Listen over bivirkninger og frekvenser er basert på resultatene fra to dobbeltblinde kontrollerte kliniske studier. Bivirkningene er oppført etter MedDRA sitt organklassesystem og med foretrukket term. Innenfor hver organklasse er bivirkningene oppført i frekvenskategoriene svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell: Bivirkninger på delamanid

Organklasse	Frekvens svært vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Endokrine sykdommer	-	Hypotyreose ^a	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	-	-
Psykiatriske lidelser	Søvnlidelser og -forstyrrelser ^b	Psykotiske lidelser ^c Angst ^d Depresjon ^e Hallusinasjon ^f	-
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine ^g	Hypoestesi Tremor	Letargi
Hjertesykdommer	-	Atrioventrikulær blokk, grad 1 Ventrikulære ekstrasystoler Palpasjoner	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	-	Halsirritasjon	-
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Gastritt ^h	Dyspepsi	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	-	Muskelsvakhet Muskelspasmer	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	-	Brystsmerter	-
Undersøkelser	-	Økt kortisol ⁱ Forlenget QT på EKG	-

Termer som representerer samme medisinske konsept eller tilstand, ble gruppert sammen og rapportert som én enkelt bivirkning i tabellen "Bivirkninger på delamanid". Foretrukne termer som faktisk ble rapportert i de dobbeltblinde kliniske studiene, og som bidro til de relevante bivirkningene, er angitt i parentes, som listet opp nedenfor:

- Hypotyreose (hypotyreose, primær hypotyreose)
- Søvnlidelser og -forstyrrelser (initial insomni, insomni, søvnforstyrrelse)
- Psykotisk sykdom (akutt psykose, psykotisk sykdom, reaktiv psykose, legemiddelindusert psykotisk sykdom)
- Angst (angst, angstsykdom, generalisert angstsykdom)
- Depresjon (tilpasningsforstyrrelse med nedstemthet, nedstemthet, depresjon, alvorlig depresjon, blandet angst- og depressiv lidelse, vedvarende depressiv lidelse, schizoaffectiv sykdom av depressiv type)
- Hallusinasjon (hallusinasjon, hørselshallusinasjon, synshallusinasjon, taktil hallusinasjon, blandet hallusinasjon, hypnopompisk hallusinasjon, hypnagogisk hallusinasjon)

- g. Hodepine (ubehag i hodet, hodepine, migrene, sinushodepine, spenningshodepine, vaskulær hodepine)
- h. Gastritt (kronisk gastritt, gastritt, erosiv gastritt)
- i. Økt kortisol (Cushings syndrom, hyperadrenokortisisme, økt kortisol)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

EKG QT-forlengelse

Hos pasienter som totalt fikk 200 mg delamanid daglig i fase 2- og 3-studier lå gjennomsnittlig placebokorrigert økning i QTcF fra baseline mellom henholdsvis 4,7–7,6 ms ved 1. måned og 5,3–12,1 ms ved 2. måned. Insidensen av et QTcF-intervall > 500 ms lå mellom 0,6 % (1/161) – 2,1 % (7/341) hos pasienter som fikk totalt 200 mg delamanid daglig versus mellom 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) hos pasientene som fikk placebo + OBR, mens insidensen av QTcF-ændring fra baseline > 60 ms lå mellom 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) hos pasienter som fikk totalt 200 mg delamanid daglig versus mellom 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) hos pasienter som fikk placebo.

Palpitasjoner

Hos pasienter som fikk delamanid + OBR i fase 2- og 3-studiene, var frekvensen 7,9 % (frekvenskategori vanlig) sammenlignet med en frekvens på 6,7 % hos pasienter som fikk placebo + OBR.

Pediatrik populasjon

Basert på en studie (se pkt. 5.1) med 37 barn i alderen fra 0 til 17 år forventes frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn å være de samme som hos voksne.

Det har hovedsakelig blitt rapportert om tilfeller av hallusinasjon hos den pediatrike populasjonen etter markedsføring. Forekomsten av hallusinasjon i kliniske studier var vanlig hos barn (5,4 %) og voksne (1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med delamanid i kliniske studier. Ytterligere kliniske data viste imidlertid at hos pasienter som får 200 mg to ganger daglig, det vil si 400 mg delamanid daglig, er den totale sikkerhetsprofilen sammenlignbar med pasienter som fikk den anbefalte dosen på 100 mg to ganger daglig. Riktignok ble noen reaksjoner observert med en høyere frekvens og hastigheten på QT-forlengelsen steg på en doserelatert måte. Behandling av overdosering bør involvere umiddelbare tiltak for å fjerne delamanid fra fordøyelseskanalen og støttende behandling etter behov. Hyppig EKG-overvåking bør utføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, legemidler for behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AK06.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningen av delamanid innebærer hemming av syntesen av mykobakterielle cellevegg-komponenter, metoksy- og keto-mykolinsyre. De identifiserte metabolittene fra delamanid viser ikke antimykobakteriell aktivitet.

Aktivitet mot spesifikke patogener

Delamanid har ingen *in vitro* aktivitet mot andre bakteriearter enn mykobakterier.

Resistens

Det er foreslått at mutasjon i en av de 5 koenzym-F420-genene er mekanismen for mykobakterienes resistens mot delamanid. I mykobakteriene var *in vitro* frekvensene for spontan resistens mot delamanid lik de for isoniazid, og var høyere enn for rifampicin. Det er blitt dokumentert at resistens mot delamanid har oppstått under behandlingen (se pkt. 4.4). Delamanid viser ikke kryssresistens med noen av de nåværende brukte legemidlene mot tuberkulose bortsett fra pretomanid. Studier *in vitro* har vist kryssresistens med pretomanid. Dette er sannsynligvis på grunn av at delamanid og pretomanid aktiveres via samme aktiveringsvei.

Tolkningskriterier for følsomhetstesting

Når 7H11 agarmedium brukes for følsomhetstesting av legemidler, er anbefalt epidemiologisk cut-off (ECOFF) og tolkningskriterier for følsomhetstesting av delamanid:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinisk brytningspunkt: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = følsom; R = resistent

Data fra kliniske studier

Delamanid er blitt evaluert i to dobbeltblinde placebokontrollerte studier for behandling av MDR-TB. "Sputum culture conversion" (SCC) analyser ble utført med den modifiserte intensjon å behandle populasjonen som omfatter pasienter med positive dyrkningsprøver ved baseline og hvor isolatet var resistent mot både isoniazid og rifampicin, dvs., hadde MDR-TB.

To måneders SCC (dvs. fra vekst av *Mycobacterium tuberculosis*, med ingen vekst i de første 2 månedene og opprettholdt ingen vekst i 1 måned videre) ($p = 0,0083$) ble i den første studien (studie 204), oppnådd av 64/141 (45,4 %) pasienter randomisert til delamanid 100 mg to ganger daglig (BID) + OBR og 37/125 (29,6 %) pasienter randomisert til placebo (PLC) + OBR. Tid til SCC for gruppen randomisert til 100 mg delamanid BID ble også funnet å være raskere enn for gruppen randomisert til å få placebo + OBR ($p = 0,0056$).

I den andre studien (studie 213) ble 100 mg delamanid BID administrert oralt som en tilleggsbehandling til OBR i 2 måneder fulgt av 200 mg én gang daglig i 4 måneder. Median tiden til SCC var 51 dager i delamanid + OBR-gruppen sammenlignet med 57 dager i PLC + OBR-gruppen ($p = 0,0562$ ved bruk av den stratifiserte modifiserte Peto-Peto-modifikasjonen av Gehans Wilcoxon rank sum test). Andelen av pasienter som fikk SCC etter behandlingsperioden på 6 måneder var 87,6 % (198/226) i delamanid + OBR-behandlingsgruppen sammenlignet med 86,1 % (87/101) i placebo + OBR-behandlingsgruppen ($p = 0,7131$).

Alle manglende dyrkningsprøver fram til tid til SCC ble antatt å være positive i den primære analysen. Det ble utført to sensitivitetsanalyser – én LOCF (last-observation-carried-forward)-analyse og én analyse med "leseavsluttende" metodologi (som krever at både de forrige og de etterfølgende dyrkningsprøvene ble observert som negative dyrkningsprøver for å kunne tilskrive et negativt resultat, ellers ble et positivt resultat tilskrevet). Begge viste en median tid til SCC som var 13 dager kortere i delamanid + OBR-gruppen ($p = 0,0281$ for LOCF og $p = 0,0052$ for "leseavsluttende").

Resistens mot delamanid (definert som MIC \geq 0,2 mikrog/ml) er blitt observert ved baseline hos 2 av 316 pasienter i studie 204 og hos 2 av 511 pasienter i studie 213 (4 av 827 pasienter [0,48 %]). Resistens mot delamanid oppsto hos 4 av 341 pasienter (1,2 %) randomisert til delamanid i 6 måneder i studie 213. Disse fire pasientene fikk bare to andre legemidler i tillegg til delamanid.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken, sikkerheten og effekten av delamanid sammen med et bakgrunnsregime (BR) ble evaluert i studie 242-12 -232 (10 dagers farmakokinetikk) etterfulgt av studie -233 (farmakokinetikk, effekt og sikkerhet), begge enkeltarm-, åpne studier som inkluderte 37 pasienter som hadde en medianalder på 4,55 år (0,78 til 17,60 år), 25 (67,6 %) var asiatiske og 19 (51,4 %) var kvinner.

Barn ble registrert i fire grupper:

Gruppe 1: 12 til 17 år (7 pasienter), gruppe 2: 6 til 11 år (6 pasienter), gruppe 3: 3 til 5 år (12 pasienter) og gruppe 4: 0 til 2 år (12 pasienter). Den totale gjennomsnittlige kroppsvekten til forsøkspersoner var 19,5 kg, og i gruppe 1, 2, 3 og 4 var gjennomsnittlig kroppsvekt henholdsvis 38,4, 25,1, 14,8 og 10,3 kg.

Pasientene hadde bekreftet eller sannsynlig MDR-TB-infeksjon og skulle fullføre 26 ukers behandling med delamanid + OBR, etterfulgt av behandling med kun OBR, i samsvar med WHO's anbefaling.

Pasienter i gruppe 1 og 2 fikk filmdrasjerte tabletter. Delamanid-dosen i gruppe 1 var 100 mg to ganger daglig og 50 mg to ganger daglig i gruppe 2. Dosene som ble gitt, var høyere enn den gjeldende anbefalte vektbaserte dosen i den pediatrike befolkningen. Pasienter i gruppe 3 og 4 fikk dispergerbare tabletter. Denne pediatrike formuleringen er ikke bioekvivalent med de filmdrasjerte tablettene. Pasienter i gruppe 3 fikk 25 mg to ganger daglig. Pasienter i gruppe 4 fikk doser mellom 10 mg to ganger daglig og 5 mg én gang daglig basert på kroppsvekt. Dosene administrert i gruppe 4 var under den gjeldende anbefalte vektbaserte doseringen i den pediatrike befolkningen.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført på data fra de to pediatrike forsøkene for å fastsette dosene for barn som ville gi delamanid-eksponering tilsvarende dem som ble observert hos voksne personer med MDR-TB. Data hos barn med en kroppsvekt på under 10 kg var for begrenset til å fastsette doser for denne pasientpopulasjonen.

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oral biotilgjengelighet for delamanid blir bedre ved administrering med et vanlig måltid, med omtrent 2,7 ganger, sammenlignet med fastende tilstand. Maksimal plasmakonsentrasjon nås omtrent 5 timer etter dosering, uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Delamanid binder seg sterkt til alle plasmaproteiner med en binding til samlede proteiner på \geq 99,5 %. Delamanid har et tilsynelatende stort distribusjonsvolum (V_z/F på 2 100 l).

Biotransformasjon

Delamanid metaboliseres hovedsakelig i plasma av albumin og i mindre grad av CYP3A4. Den fullstendige metabolske profilen til delamanid er ennå ikke klarlagt, og det er et potensial for legemiddelinteraksjoner med andre samtidig administrerte legemidler, dersom betydelige ukjente metabolitter oppdages. De identifiserte metabolittene viser ikke antimykobakteriell aktivitet, men noen bidrar til QTc-forlengelse, hovedsakelig DM-6705. Konsentrasjonene av de identifiserbare metabolittene øker gradvis til steady state etter 6 til 10 uker.

Eliminasjon

Delamanid forsvinner fra plasma med en $t_{1/2}$ på 30 til 38 timer. Delamanid utskilles ikke i urinen.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Delamanid plasmaeksponering øker mindre enn proporsjonalt med økning av dosen.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon

Under behandling med anbefalte delamaniddoser for ungdom og barn med en kroppsvekt på minst 10 kg (se pkt. 4.2.) ble liknende plasmaeksponering som for voksne oppnådd.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Mindre enn 5 % av en oral dose delamanid gjenvinnes fra urin. Lett nedsatt nyrefunksjon (50 ml/min $< Cr_{CLN} < 80$ ml/min) ser ikke ut til å påvirke eksponering for delamanid. Ingen dosejustering er derfor nødvendig hos pasienter med lett eller nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke kjent om delamanid og dets metabolitter blir fjernet i betydelig grad ved hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er ansett som nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Delamanid anbefales ikke hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen pasienter på ≥ 65 år ble inkludert i kliniske studier.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og potensial for karsinogenitet. Delamanid og/eller dets metabolitter har potensial til å påvirke hjertets repolarisering via blokkering av hERG kaliumkanaler. I hunder ble skumcellemakrofager observert i lymfevev fra ulike organer under gjentatt dosering i toksisitetsstudier. Funnene viste seg å være delvis reversible, og den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent. Gjentatt dosering hos kaniner viste at delamanid og/eller dets metabolitter hadde en hemmende effekt på vitamin K-avhengige blodpropp. I reproduksjonsstudier med kaniner ble embryoføtal toksisitet observert ved maternale toksiske doser. Farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av delamanid/metabolitter i morsmelk. Hos diegivende rotter, var C_{max} for delamanid i morsmelk 4 ganger høyere enn i blodet. I toksisitetsstudier av unge rotter var alle resultater relatert til behandling med delamanid samsvarende med de som ble observert hos voksne dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Hypromelloseftalat

Povidon (K-25)

all-*rac*-alfa-tokoferol

Mannitol

Krysspovidon

Sukralose

Silika, kolloidal vannfri

Cherry micron OT-22685

Kalsiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumblister:
48 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/875/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2014
Dato for siste fornyelse: 22. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må avtale undervisningsmateriale med medlemsstatene før lansering.

I hver medlemsstat skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig om innholdet og formatet på undervisningsmaterialet med den kompetente nasjonale myndigheter og implementere det før lansering.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som er involvert i forskrivning, utlevering, håndtering eller administrering av Delyba, er forsynt med undervisningsmateriell.

1. Undervisningsmaterialet for helsepersonell skal ta for seg følgende hovedpunkter:

- Preparatomtale
- Legemiddelresistens
- Risiko for forlenget QT-intervall
- Bruk av legemiddel under graviditet
- Bruk av legemiddel under amming.

2. Undervisningsmaterialet for pasienter skal gis via helsepersonell for å forsterke og supplere informasjonen i pakningsvedlegget. Det skal ta for seg følgende hovedpunkter:

- Bruk av legemiddel under graviditet
- Bruk av legemiddel under amming.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å forske videre på bruken av delamanid i ulike kombinasjonsbehandlingsregimer samt sikkerhet skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av studien endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), en randomisert, kontrollert fase III-studie av voksne og ungdommed multiresistent tuberkulose utført av Médecins Sans Frontières, inkludert en analyse av dataene med fokus på vurderingen av delamanid basert på en avtalt statistisk analyseplan.	2. kv 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONGER FOR BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delytba 50 mg filmdrasjerte tabletter
delamanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg delamanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

48 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/875/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Delyba 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (aluminium/aluminium)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter
delamanid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

OTSUKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONGER FOR BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deltyba 25 mg dispergerbare tabletter
delamanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 25 mg delamanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

48 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/875/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Deltyba 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (aluminium/aluminium)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delyba 25 mg dispergerbare tabletter
delamanid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

OTSUKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Deltyba 50 mg filmdrasjerte tabletter delamanid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, sykepleier eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Deltyba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Deltyba
3. Hvordan du bruker Deltyba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Deltyba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Deltyba er og hva det brukes mot

Deltyba inneholder virkestoffet delamanid, et antibiotikum til behandling av lungetuberkulose forårsaket av bakterier som ikke blir drept av de mest vanlig brukte antibiotika til behandling av tuberkulose.

Det må alltid tas sammen med andre legemidler for behandling av tuberkulose.

Deltyba brukes hos voksne, ungdom, barn og spedbarn som veier minst 10 kg.

2. Hva du må vite før du bruker Deltyba

Bruk ikke Deltyba

- dersom du er allergisk overfor delamanid eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har meget lavt nivå av albumin i blodet.
- dersom du tar legemidler som sterkt øker aktiviteten til et leverenzym kalt "CYP450 3A4" (for eksempel karbamazepin [et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og forhindre anfall]).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Deltyba.

Før du begynner å ta Deltyba, og under behandlingen, kan legen din sjekke hjertets elektriske aktivitet ved hjelp av EKG-apparat (elektrokardiogram), (el-registrering av hjerteslagene). Legen kan også utføre en blodprøve for å sjekke konsentrasjonen av enkelte mineraler som er viktige for hjertefunksjonen.

Informér legen dersom du har en av de følgende tilstandene:

- redusert albumin- kalium-, magnesium- eller kalsiumnivå i blodet.
- du har blitt fortalt at du har hjerteproblemer, for eksempel en langsom puls (bradykardi) eller tidligere har hatt hjerteinfarkt (myokardinfarkt).

- dersom du har en tilstand som kalles medfødt langt QT-syndrom eller en alvorlig hjertesykdom eller problemer med hjerterytmen.
- du har leversykdom eller alvorlig nyresykdom.

Barn og ungdom

Delyba er ikke egnet for barn med en kroppsvekt på under 10 kg, fordi det ikke foreligger nok data hos disse pasientene for å bestemme de riktige dosene.

Andre legemidler og Delyba

Snakk med lege dersom:

- du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- du tar legemidler for å behandle unormal hjerterytme (antiarytmika), (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
- du bruker legemidler mot psykose (f.eks. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haolperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin) eller mot depresjon.
- du bruker visse antimikrobielle legemidler (f.eks. erytromycin, klaritromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedakvilin eller pentamidin).
- du bruker legemidler til behandling av soppinfeksjoner som er basert på triazol (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- du bruker legemidler mot allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- du bruker legemidler for å behandle malaria (f.eks. halofantrin, kinin, klorokin artesunat/amodiakin, dihydroartemisinin/piperakin).
- du bruker noen av følgende: cisaprid (brukes mot magelidelser), droperidol (brukes mot oppkast og migrene), domperidon (brukes mot kvalme og oppkast), difemanil (brukes mot magelidelser eller kraftig svetting), probucol (senker kolesterolnivået i blodet), levometadyl eller metadon (brukes til å behandle opiatavhengighet), vinca-alkaloider (legemidler mot kreft) eller arsenikktrioksid (brukes til å behandle visse typer leukemi).
- du bruker hiv-legemidler som inneholder lopinavir/ritonavir eller sakvinavir.

Du kan være mer utsatt for farlige endringer i hjerterytmen.

Graviditet og amming

Delyba kan skade fosteret. Det anbefales vanligvis ikke til bruk under svangerskap.

Det er viktig at du informerer legen din hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å ta Delyba mens du er gravid.

Det er ikke kjent om delamanid går over i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke under behandling med Delyba.

Kjøring og bruk av maskiner

Delyba forventes å ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever bivirkninger som kan påvirke din evne til å konsentrere deg og reagere, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Delyba

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen som anvist av legen er:

Voksne, ungdom og barn med en kroppsvekt på 50 kg eller mer: 50 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig (morgen og kveld) i 24 uker.

Barn med en kroppsvekt på 30 kg eller mer, men mindre enn 50 kg: Én 50 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig i 24 uker.

Se pakningsvedlegget for Delyba 25 mg dispergerbare tabletter.

De filmdrasjerte tablettene må tas under eller like etter et måltid. Tablettene svelges med vann.

Dersom du tar for mye av Delyba

Dersom du har tatt flere tabletter enn den foreskrevne dosen, ta kontakt med lege eller sykehus. Husk å ta med deg medisinforpakningen så det er tydelig hvilken medisin du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Delyba

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose lar du bare være å ta den glemte dosen.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Delyba

IKKE slutt å ta tablettene med mindre legen anbefaler det. Dersom du slutter for tidlig, kan bakteriene komme tilbake og bli resistente mot delamanid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Redusert appetitt
- Søvnforstyrrelse
- Svimmelhet
- Kvalme
- Hodepine
- Irritasjon i magen (gastritt)
- Oppkast

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer) rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Smerter i brystet
- Redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (hypotyreose)
- Feil i hjerterytmen som gjør at man lettere besvimer, blir svimmel eller får palpitasjoner (forlenget QT på elektrokardiogram)
- Depresjon
- Angstfølelse (angst)
- Hallusinasjoner (ser, hører eller føler ting som ikke er der)*
- Forstyrrelser i hjerterytmen (atrioventrikulær blokk, grad 1)
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Uregelmessige hjerteslag (ventrikulære ekstrasystoler)
- Muskelsvakhet
- Muskelspasmer
- Nummenhet, redusert følelse i hender og/eller føtter (hypoestesi)
- Hamrende hjerteslag (palpitasjoner)
- Økt nivå av kortisol i blodet
- Skjelvenhet (ofte i hendene) (tremor)
- Tegn på psykose: tap av kontakt med virkeligheten, som å høre stemmer eller se ting som ikke er der

- Halsirritasjon

*Tilfeller ble rapportert mest hos barn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer) rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Mangel på energi (letargi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Delyba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter inneholder

- Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg av virkestoffet delamanid.
- De andre innholdsstoffene er hypromelloseftalat, povidon, all-rac- α - tokoferol, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, karmellosekalsium, kolloidal hydratisert silisiumdioksid, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, makrogol 8000, titandioksid, talkum, jernoksid (E172).

Hvordan Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter ser ut og innholdet i pakningen

Delyba 50 mg filmdrasjerte tabletter er runde, og gule.

Delyba leveres i esker med 48 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminiumblister.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

LV

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

UK (XI)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Deltyba 25 mg dispergerbare tabletter

delamanid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, sykepleier eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Deltyba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Deltyba
3. Hvordan du bruker Deltyba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Deltyba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Deltyba er og hva det brukes mot

Deltyba inneholder virkestoffet delamanid, et antibiotikum til behandling av lungetuberkulose forårsaket av bakterier som ikke blir drept av de mest vanlig brukte antibiotika til behandling av tuberkulose.

Det må alltid tas sammen med andre legemidler for behandling av tuberkulose.

Deltyba brukes hos voksne, ungdom, barn og spedbarn som veier minst 10 kg.

2. Hva du må vite før du bruker Deltyba

Bruk ikke Deltyba

- dersom du er allergisk overfor delamanid eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har meget lavt nivå av albumin i blodet.
- dersom du tar legemidler som sterkt øker aktiviteten til et leverenzym kalt "CYP450 3A4" (for eksempel karbamazepin [et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og forhindre anfall]).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Deltyba.

Før du begynner å ta Deltyba, og under behandlingen, kan legen din sjekke hjertets elektriske aktivitet ved hjelp av EKG-apparat (elektrokardiogram), (el-registrering av hjerteslagene). Legen kan også utføre en blodprøve for å sjekke konsentrasjonen av enkelte mineraler som er viktige for hjertefunksjonen.

Informér legen dersom du har en av de følgende tilstandene:

- redusert albumin-, kalium-, magnesium- eller kalsiumnivå i blodet.
- du har blitt fortalt at du har hjerteproblemer, for eksempel en langsom puls (bradykardi) eller tidligere har hatt hjerteinfarkt (myokardinfarkt).

- dersom du har en tilstand som kalles medfødt langt QT-syndrom eller en alvorlig hjertesykdom eller problemer med hjerterytmen.
- du har leversykdom eller alvorlig nyresykdom.

Barn og ungdom

Deltyba er ikke egnet for barn med en kroppsvekt på under 10 kg, fordi det ikke foreligger nok data hos disse pasientene for å bestemme de riktige dosene.

Andre legemidler og Deltyba

Snakk med lege dersom:

- du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- du tar legemidler for å behandle unormal hjerterytme (antiarytmika), (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol).
- du bruker legemidler mot psykose (f.eks. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haolperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin) eller mot depresjon.
- du bruker visse antimikrobielle legemidler (f.eks. erytromycin, klaritromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedakvilin eller pentamidin).
- du bruker legemidler til behandling av soppinfeksjoner som er basert på triazol (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- du bruker legemidler mot allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- du bruker legemidler for å behandle malaria (f.eks. halofantrin, kinin, klorokin artesunat/amodiakin, dihydroartemisinin/piperakin).
- du bruker noen av følgende: cisaprid (brukes mot magelidelser), droperidol (brukes mot oppkast og migrene), domperidon (brukes mot kvalme og oppkast), difemanil (brukes mot magelidelser eller kraftig svetting), probucol (senker kolesterolnivået i blodet), levometadyl eller metadon (brukes til å behandle opiatavhengighet), vinca-alkaloider (legemidler mot kreft) eller arsenikktrioksid (brukes til å behandle visse typer leukemi).
- du bruker hiv-legemidler som inneholder lopinavir/ritonavir eller sakvinavir.

Du kan være mer utsatt for farlige endringer i hjerterytmen.

Graviditet og amming

Deltyba kan skade fosteret. Det anbefales vanligvis ikke til bruk under svangerskap.

Det er viktig at du informerer legen din hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordelene for deg mot risikoen for barnet ved å ta Deltyba mens du er gravid.

Det er ikke kjent om delamanid går over i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke under behandling med Deltyba.

Kjøring og bruk av maskiner

Deltyba forventes å ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever bivirkninger som kan påvirke din evne til å konsentrere deg og reagere, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Deltyba

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen som anvist av legen er:

Barn med en kroppsvekt på 20 kg eller mer, men mindre enn 30 kg: to 25 mg dispergerbare tabletter om morgenen og én 25 mg dispergerbar tablett om kvelden.

Barn med en kroppsvekt på 10 kg eller mer, men mindre enn 20 kg: én 25 mg dispergerbar tablett om morgenen og én 25 mg dispergerbar tablett om kvelden.

Se pakningsvedlegget for Deltyba 50 mg filmdrasjerte tabletter for barn med en kroppsvekt på 30 kg eller mer.

De dispergerbare tablettene må tas under eller like etter et måltid.

Plasser de(n) 25 mg dispergerbare tablett(en) i et glass eller en kopp. Hell 10 til 15 ml vann (ca. 1 ss) per 25 mg dispergerbare tablett i koppen eller glasset. Vent til de(n) dispergerbare tablett(en) oppløses fullstendig (ca. 30 sekunder) og rør forsiktig for å få en jevn suspensjon. Den resulterende hvite suspensjonen må inntas umiddelbart. Deretter, må ytterligere 10 til 15 ml vann (ca. 1 ss) per 25 mg dispergerbare tablett tilsettes glasset eller koppen, røres forsiktig for å sikre at potensielt gjenværende suspensjon blir dispergert, og den resulterende suspensjonen må også inntas umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Delyba

Dersom du har tatt flere tabletter enn den foreskrevne dosen, ta kontakt med lege eller sykehus. Husk å ta med deg medisinforpakningen så det er tydelig hvilken medisin du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Delyba

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose lar du bare være å ta den glemte dosen.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Delyba

IKKE slutt å ta tablettene med mindre legen anbefaler det. Dersom du slutter for tidlig, kan bakteriene komme tilbake og bli resistente mot delamanid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Redusert appetitt
- Søvnforstyrrelse
- Svimmelhet
- Kvalme
- Hodepine
- Irritasjon i magen (gastritt)
- Oppkast

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer) rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Smerter i brystet
- Redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (hypotyreose)
- Feil i hjerterytmen som gjør at man lettere besvimer, blir svimmel eller får palpitasjoner (forlenget QT på elektrokardiogram)
- Depresjon
- Angstfølelse (angst)
- Hallusinasjoner (ser, hører eller føler ting som ikke er der)*
- Forstyrrelser i hjerterytmen (atrioventrikulær blokk, grad 1)
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Uregelmessige hjerteslag (ventrikulære ekstrasystoler)
- Muskelsvakhet
- Muskelspasmer
- Nummenhet, redusert følelse i hender og/eller føtter (hypoestesi)
- Hamrende hjerteslag (palpitasjoner)

- Økt nivå av kortisol i blodet
- Skjelvenhet (ofte i hendene) (tremor)
- Tegn på psykose: tap av kontakt med virkeligheten, som å høre stemmer eller se ting som ikke er der
- Halsirritasjon

*Tilfeller ble rapportert mest hos barn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer) rapportert i kliniske studier med Delyba var:

- Mangel på energi (letargi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Delyba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Delyba 25 mg dispergerbare tablett inneholder

- Hver dispergerbare tablett inneholder 25 mg av virkestoffet delamanid.
- De andre innholdsstoffene er hypromelloseftalat, povidon (K-25), all-rac- α - tokoferol, mannitol, krysspovidon, sukralose, kolloidal hydratisert silisiumdioksid, kirsebærmikron OT-22685, kalsiumstearat.

Hvordan Delyba 25 mg dispergerbare tablett ser ut og innholdet i pakningen

Delyba 25 mg dispergerbare tablett er runde og hvite til off-white.

Delyba leveres i esker med 48 dispergerbare tablett i aluminium/aluminiumblister.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

CY

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

SE

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

LV

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

UK (XI)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.