

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. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rund, gul, filmdragerad tablett, 11,7 mm i diameter, präglad med ”DLM” och ”50” på ena sidan.

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, ungdomar, barn och spädbarn med en kroppsvikt på minst 10 kg, 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 administreringsätt

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

Vuxna

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

Ungdomar och barn

För pediatrika patienter med en kroppsvikt på

- ≥ 30 till < 50 kg är den rekommenderade dosen 50 mg två gånger dagligen i 24 veckor
- ≥ 50 kg är den rekommenderade dosen 100 mg två gånger dagligen i 24 veckor.

För patienter med en kroppsvikt lägre än 30 kg, se produktresumén för Delyba 25 mg dispergerbara tabletter.

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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Delyba till barn med en kroppsvikt lägre än 10 kg har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

Delamanid ska tas tillsammans 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).
- Samtidig administrering av 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 (se avsnitt 4.2).

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.

Resistens mot delamanid

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

QT-förlängning

QT-förlängning har observerats hos patienter som har behandlats med delamanid. Denna förlängning ökar långsamt över tid under de första 6 till 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).

Allmänna rekommendationer

Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram (EKG) innan behandlingen inleds och varje månad under hela behandlingsskuren 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-intervallet överskrider 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-intervallet eller ett kliniskt tillstånd som har konstaterats förlänga QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Anamnes med symtomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi.
- Ett medicinskt hjärtillstånd som är predisponerande för arytmier, t.ex. grav hypertoni, vänsterkammahypertrofi (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-intervallet. 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, sparfloraxin (se avsnitt 4.4 avseende användning tillsammans med andra fluorokinoloner)
 - bedakilin
 - antimykotiska medel med triazol
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - Vissa icke-sederande antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Vissa malariamedel med potential att orsaka QT-förlängning (t.ex. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin eller arteminol/piperakin)
- 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-intervallet 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

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data om användningen av delamanid till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och dess användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen

Delyba 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

Effekter av andra läkemedel på Delyba

Cytokrom P450 3A4-inducerare

Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier på friska försökspersoner indicerade 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 tenofovirdisoproxil (245 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 tenofovirdisoproxil och efavirenz men ökade något med kombinationen anti-HIV-läkemedel som innehåller lopinavir/ritonavir.

Effekter av andra läkemedel på Delyba

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 (1 100 mg dagligen) i 15 dagar. Exponeringen av samtliga 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 tenofovirdisoproxil (245 mg dagligen), lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligen) i 14 dagar och tillsammans med efavirenz i 10 dagar (600 mg dagligen). När delamanid gavs i kombination med anti-HIV-läkemedlen tenofovirdisoproxil, 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 inga eller begränsad mängd data från användningen av delamanid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Deltaba rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om delamanid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att delamanid och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning rekommenderas inte under behandling med Deltaba.

Fertilitet

Deltaba 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

Deltaba förväntas ha måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör 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

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som behandlades med delamanid plus optimerad bakgrundsregim (OBR) (dvs. incidens > 10 %) är illamående (32,9 %), kräkningar (29,9 %), huvudvärk (27,6 %), insomni (27,3 %), yrsel (22,4 %), tinnitus (16,5 %), hypokalemi (16,2 %), gastrit (15,0 %), minskad aptit (13,1 %) och asteni (11,3 %).

Biverkningslista i tabellform

Listan över läkemedelsbiverkningar och frekvenser är baserad på resultaten från två dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar. 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 mycket vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Infektioner och infestationer	–	–	Herpes zoster Orofaryngeal candidiasis Tinea versicolor*
Blodet och lymfsystemet	Retikulocytos	Anemi* Eosinofili*	Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Nedsatt aptit Hyperurikemi*	Hypertriglyceridemi	Dehydrering Hypokalcemi Hyperkolesterolemi
Psykiska störningar	Insomni	Psykotisk störning Agitation Ångest och ångeststörning Depression och sänkt stämningsläge Rastlöshet Hallucinationer	Aggression Vanföreställningar av förföljelsetyp Panikångest Anpassningsstörning med sänkt stämningsläge Neuros Dysfori Mental störning Sömnstörning Ökad libido*
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel* Huvudvärk Parestesi Tremor	Perifer neuropati Somnolens* Hypoestesi	Letargi Balansstörning Radikulär smärta Dålig sömnkvalitet
Ögon		Ögontorrhet* Ljuskänslighet	Allergisk konjunktivit*
Öron och balansorgan	Tinnitus	Öronsmärta	–
Hjärtat	Palpitationer	–	Atrioventrikulärt block av första graden Ventrikulära extrasystolier* Supraventrikulära extrasystolier
Blodkärl	–	Hypertoni Hypotoni Hematom* Värmevallning*	–
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hemoptys	Dyspné Hosta Orofaryngeal smärta Svalgirritation Torrhet i svalget* Rinorré*	–
Magtarmkanalen	Kräkning Diarré* Illamående Smärta i övre delen av buken	Gastrit* Förstoppning* Buksmärta Smärta i nedre delen av buken Dyspepsi Magbesvär	Dysfagi Oral parestesi Ömmande buk*

Organsystemklass	Frekvens mycket vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Lever och gallvägar	–	–	Avvikande leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	–	Dermatit Urtikaria Kliande utslag* Klåda* Makulopapulärt utslag* Utslag* Akne Hyperhidros	Alopeci* Eosinofil pustulär follikulit* Generaliserad klåda* Erytematöst utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi* Myalgi*	Osteokondros Muskelsvaghet Muskuloskeletal smärta* Flanksmärta Smärta i extremitet	–
Njurar och urinvägar	–	Hematuri*	Urinretention Dysuri* Nokturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Pyrexia* Bröstsmärta Allmän sjukdomskänsla Besvär i bröstet* Perifert ödem*	Värmekänsla
Undersökningar	Förlängt QT på EKG	Förhöjt blodkortisol	ST-segmentsänkning på EKG Förhöjda transaminaser* Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid* Förhöjt gamma-glutamyltransferas* Sänkt blodkortisol Förhöjt blodtryck

* 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

Hos de patienter som fick sammanlagt 200 mg delamanid dagligen i fas 2- och fas 3-prövningarna, var de genomsnittliga, placebokorrigerade ökningarna av QTcF från baslinjen 4,7–7,6 ms vid 1 månad respektive 5,3–12,1 ms vid 2 månader. Incidensen av ett QTcF-intervall på > 500 ms låg inom intervallet 0,6 % (1/161) till 2,1 % (7/341) hos patienter som fick sammanlagt 200 mg delamanid dagligen, jämfört med 0 % (0/160) till 1,2 % (2/170) hos patienter som fick placebo plus OBR, medan incidensen av QTcF-förändring från baslinjen > 60 ms låg inom intervallet 3,1 % (5/161) till 10,3 % (35/341) hos patienter som fick sammanlagt 200 mg delamanid dagligen *jämfört med* 0 % (0/160) till 7,1 % (12/170) hos patienter som fick placebo.

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.

Pediatrik population

På grundval av en studie (se avsnitt 5.1) av 37 pediatrika patienter i åldrarna 0 till 17 år förväntas biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som hos vuxna. Fall av hallucinationer har rapporterats efter marknadsintroduktionen, främst inom den pediatrika populationen. Förekomsten av hallucinationer i kliniska prövningar var vanliga för barn (5,4 %) och för vuxna (1 %).

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, medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK06.

Verkningsmekanism

Det farmakologiska verknings sättet för delamanid involverar hämning av syntesen av komponenterna i mykobakteriernas cellvägg, metoximycolsyra och ketomycolsyra. 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, med undantag för pretomanid. *In vitro*-studier har påvisat korsresistens med pretomanid. Detta beror sannolikt på att delamanid och pretomanid har samma aktiveringsbana.

Tolkningskriterier för känslighetstestning

När agarmediet 7H11 används vid känslighetstestning av läkemedel rekommenderas denna epidemiologiska brytpunkt (ECOFF) och dessa tolkningskriterier för känslighetstestning av delamanid:

ECOFF: 0,016 mg/l

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

S = känslig; R = resistent

Data från kliniska studier

Delamanid har utvärderats i två dubbelblinda placebokontrollerade prövningar för behandling av MDR-TB. Analyserna av SCC utfördes på den modifierade intent-to-treat-populationen, som inkluderade patienter som

haft positiva odlingar vid baslinjen och isolatet som varit resistent mot både isoniazid och rifampicin, t.ex. som haft MDR-TB.

I den första prövningen (prövning 204) hade 64/141 (45,4 %) av de patienter som randomiserats till att få 100 mg delamanid två gånger dagligen plus OBR, och 37/125 (29,6 %) av patienterna som randomiserats till att få placebo + OBR uppnått två månaders konvertering av sputumkultur (SCC), (dvs. övergång från tillväxt av *Mycobacterium tuberculosis* till utebliven tillväxt under de första 2 månaderna, vilken bibehållits i ytterligare 1 månad) ($p = 0,0083$). Tiden till SCC för den grupp som randomiserats till 100 mg BID befanns också vara snabbare än för den grupp som randomiserats till att få placebo plus OBR ($p = 0,0056$).

I den andra prövningen (prövning 213) administrerades 100 mg oral delamanid BID som tilläggsbehandling till OBR i 2 månader, följt av 200 mg en gång dagligen i 4 månader. Mediantiden till SCC var 51 dagar för gruppen med delamanid plus OBR, jämfört med 57 dagar i gruppen med placebo plus OBR ($p = 0,0562$ vid användning av den stratifierade, modifierade Peto–Peto-modifikationen av Gehans Wilcoxon-rangsummetest). Den andel av patienterna som uppnått SCC (konvertering av sputumodling) efter den 6 månader långa behandlingsperioden var 87,6 % (198/226) i behandlingsgruppen för delamanid plus OBR jämfört med 86,1 % (87/101) i behandlingsgruppen med placebo plus OBR ($p = 0,7131$).

Alla saknade odlingar fram till tiden för SCC antogs i den primära analysen vara positiva. Två känslighetsanalyser utfördes – en med hjälp av metoden ”last observation carried forward” (LOCF) och en med metoden ”bookending”. (Den senare metoden kräver att föregående och efterföljande odlingar båda observerats vara negativa för att resultatet ska räknas som negativt. I annat fall räknas resultatet som positivt.) Båda uppvisade en 13 dagar kortare mediantid till SCC i gruppen med delamanid plus OBR ($p = 0,0281$ för LOCF och $p = 0,0052$ för ”bookending”).

Resistens mot delamanid (definierat som MIC > 0,2 µg/ml) har observerats vid baslinjen hos 2 av 316 patienter i prövning 204 och hos 2 av 511 patienter i prövning 213 (4 av 827 patienter [0,48 %]). Resistens mot delamanid uppstod hos 4 av 341 patienter (1,2 %) som randomiserats till att få delamanid i 6 månader inom prövning 213. Dessa fyra patienter fick endast två andra läkemedel förutom delamanid.

Pediatrik population

Farmakokinetik, säkerhet och effekt av delamanid i kombination med en bakgrundsbehandling (BR) utvärderades i prövning 242-12 -232 (10 dagars farmakokinetik) följt av prövning -233 (farmakokinetik, effekt och säkerhet). Båda prövningarna var enarmade och öppna och omfattade 37 patienter med medianåldern 4,55 år (i intervallet 0,78 till 17,60 år), 25 (67,6 %) var av asiatisk etnicitet och 19 (51,4 %) var kvinnor.

De pediatrika patienterna inkluderades i fyra grupper:

Grupp 1: 12 till 17 år (7 patienter), grupp 2: 6 till 11 år (6 patienter), grupp 3: 3 till 5 år (12 patienter) och grupp 4: 0 till 2 år (12 patienter). Genomsnittlig kroppsvikt för samtliga patienter vid baslinjen var 19,5 kg och i grupp 1, 2, 3 och 4 var den genomsnittliga kroppsvikten 38,4; 25,1; 14,8 respektive 10,3 kg.

Patienterna hade bekräftad eller sannolik infektion av MDR-TB och skulle genomgå 26 veckors behandling med delamanid + OBR, följt av enbart OBR, i enlighet med WHO:s rekommendation. Patienter i grupp 1 och 2 fick filmdragerade tabletter. Dosen av delamanid var 100 mg två gånger dagligen i grupp 1 och 50 mg två gånger dagligen i grupp 2. De administrerade doserna var högre än den nu rekommenderade viktbaserade doseringen för den pediatrika populationen. Patienterna i grupp 3 och 4 fick dispergerbara tabletter. Denna pediatrika formulering är inte bioekvivalent med de filmdragerade tabletterna. Patienterna i grupp 3 administrerades 25 mg två gånger dagligen och patienterna i grupp 4 administrerades doser mellan 10 mg två gånger dagligen och 5 mg en gång dagligen baserat på kroppsvikt. De doser som administrerades i grupp 4 var lägre än den nu rekommenderade viktbaserade doseringen för den pediatrika populationen.

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på data från de båda pediatrika prövningarna i syfte att fastställa doser som hos pediatrika patienter skulle ge en delamanidexponering motsvarande vad som observerats hos vuxna patienter med MDR-TB. Det fanns alltför begränsade data från barn med kroppsvikt på mindre än 10 kg för att kunna fastställa dosering för denna patientpopulation.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

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. Maximala koncentrationer i plasma uppnås cirka 4 timmar efter doseringen, oberoende av födointag.

Linjäritet/icke-linjäritet

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 till 38 timmar. Delamanid utsöndras inte i urin.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Vid behandling med den rekommenderade delamaniddosen för ungdomar och barn med en kroppsvikt på minst 10 kg (se avsnitt 4.2) uppnåddes liknande exponeringsnivåer i plasma som hos vuxna.

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 (≥ 65 år)

Inga patienter ≥ 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. Vid studier av juvenil toxicitet hos råttor befanns alla delamanidrelaterade resultat vara i överensstämmelse med vad som konstaterats för vuxna djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosesfälat

Povidon

all-*rac*- α -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:

48 tabletter.

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/1/13/875/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

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

▼ 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 25 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dispergerbar tablett innehåller 25 mg delamanid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dispergerbar tablett.

Rund, vit till benvit dispergerbar tablett, 11 mm i diameter, präglad med ”DLM” och ”25” på ena sidan.

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, ungdomar, barn och spädbarn med en kroppsvikt på minst 10 kg, 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 administreringsätt

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

Vuxna

För vuxna patienter rekommenderas användning av filmdragerade tabletter. Se produktresumén för Deltyba 50 mg filmdragerade tabletter.

Ungdomar och barn

För pediatrika patienter med en kroppsvikt på

- ≥ 10 till < 20 kg är den rekommenderade dosen 25 mg två gånger dagligen i 24 veckor
- ≥ 20 till < 30 kg är den rekommenderade dosen 50 mg varje morgon och 25 mg varje kväll i 24 veckor.

För patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller högre, se produktresumén för Delyba 50 mg filmdragerade tabletter.

Äldre patienter (> 65 år)

Inga data är tillgängliga för äldre. För vuxna patienter, se produktresumén för Delyba 50 mg filmdragerade tabletter.

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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Delyba till barn med en kroppsvikt lägre än 10 kg har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

Delamanid ska tas tillsammans med mat.

De dispergerbara tabletterna måste dispergeras i 10 till 15 ml vatten för varje 25 mg dispergerbar tablett och den resulterande vitaktiga suspensionen måste sväljas omedelbart. Därefter ska ytterligare 10 till 15 ml vatten för varje dispergerbar tablett tillföras glaset eller koppen för att säkerställa att eventuell kvarvarande suspension dispergeras. Också denna resulterande suspension måste sväljas.

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).
- Samtidig administrering av 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 (se avsnitt 4.2).

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*.

Resistens mot delamanid

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

QT-förlängning

QT-förlängning har observerats hos patienter som har behandlats med delamanid. Denna förlängning ökar långsamt över tid under de första 6 till 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).

Allmänna rekommendationer

Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram (EKG) innan behandlingen inleds och varje månad under hela behandlingsskuren 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-intervallet överskrider 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-intervallet eller ett kliniskt tillstånd som har konstaterats förlänga QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Anamnes med symtomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi.
- Ett medicinskt hjärttillstånd som är predisponerande för arytmier, t.ex. grav hypertoni, vänsterkammarrhypertrofi (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-intervallet. 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)
 - bedakilin
 - antimykotiska medel med triazol
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - Vissa icke-sederande antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Vissa malariamedel med potential att orsaka QT-förlängning (t.ex. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin eller arteminol/piperakin)
- 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-intervallet 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

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data om användningen av delamanid till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och dess användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på delamanid

Cytokrom P450 3A4-inducerare

Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier på friska försökspersoner indicerade 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 tenofovirdisoproxil (245 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 tenofovirdisoproxil och efavirenz men ökade något med kombinationen anti-HIV-läkemedel som innehåller lopinavir/ritonavir.

Effekter av andra läkemedel på delamanid

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 (300/720/1 800 mg dagligen) eller etambutol (1 100 mg dagligen) i 15 dagar. Exponeringen av samtliga 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 tenofovirdisoproxil (245 mg dagligen), lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligen) i 14 dagar och tillsammans med efavirenz i 10 dagar (600 mg dagligen). När delamanid gavs i kombination med anti-HIV-läkemedlen tenofovirdisoproxil, 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 inga eller begränsad mängd data från användningen av delamanid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Delyba rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om delamanid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att delamanid och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning rekommenderas inte under behandling med Delyba.

Fertilitet

Delyba 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

Delyba förväntas ha måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör 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

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som behandlades med delamanid plus optimerad bakgrundsregim (OBR) (dvs. incidens > 10 %) är illamående (32,9 %), kräkningar (29,9 %), huvudvärk (27,6 %), insomni (27,3 %), yrsel (22,4 %), tinnitus (16,5 %), hypokalemi (16,2 %), gastrit (15,0 %), minskad aptit (13,1 %) och asteni (11,3 %).

Biverkningslista i tabellform

Listan över läkemedelsbiverkningar och frekvenser är baserad på resultaten från två dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar. 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 mycket vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Infektioner och infestationer	–	–	Herpes zoster Orofaryngeal candidiasis Tinea versicolor*
Blodet och lymfsystemet	Retikulocytos	Anemi* Eosinofili*	Leukopeni Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Nedsatt aptit Hyperurikemi*	Hypertriglyceridemi	Dehydrering Hypokalcemi Hyperkolesterolemi
Psykiska störningar	Insomni	Psykotisk störning Agitation Ångest och ångeststörning Depression och sänkt stämningsläge Rastlöshet Hallucinationer	Aggression Vanföreställningar av förföljelsetyp Panikångest Anpassningsstörning med sänkt stämningsläge Neuros Dysfori Mental störning Sömnstörning Ökad libido*
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel* Huvudvärk Parestesi Tremor	Perifer neuropati Somnolens* Hypoestesi	Letargi Balansstörning Radikulär smärta Dålig sömnkvalitet
Ögon		Ögontorrhet* Ljuskänslighet	Allergisk konjunktivit*
Öron och balansorgan	Tinnitus	Öronsmärta	–
Hjärtat	Palpitationer	–	Atrioventrikulärt block av första graden Ventrikulära extrasystolier* Supraventrikulära extrasystolier
Blodkärl	–	Hypertoni Hypotoni Hematom* Värmevallning*	–
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hemoptys	Dyspné Hosta Orofaryngeal smärta Svalgirritation Torrhet i svalget* Rinorré*	–
Magtarmkanalen	Kräkning Diarré* Illamående Smärta i övre delen av buken	Gastrit* Förstoppning* Buksmärta Smärta i nedre delen av buken Dyspepsi Magbesvär	Dysfagi Oral parestesi Ömmande buk*

Organsystemklass	Frekvens mycket vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Lever och gallvägar	–	–	Avvikande leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	–	Dermatit Urtikaria Kliande utslag* Klåda* Makulopapulärt utslag* Utslag* Akne Hyperhidros	Alopeci* Eosinofil pustulär follikulit* Generaliserad klåda* Erytematöst utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi* Myalgi*	Osteokondros Muskelsvaghet Muskuloskeletala smärta* Flanksmärta Smärta i extremitet	–
Njurar och urinvägar	–	Hematuri*	Urinretention Dysuri* Nokturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Pyrexia* Bröstsmärta Allmän sjukdomskänsla Besvär i bröstet* Perifert ödem*	Värmekänsla
Undersökningar	Förlängt QT på EKG	Förhöjt blodkortisol	ST-segmentsänkning på EKG Förhöjda transaminaser* Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid* Förhöjt gamma-glutamyltransferas* Sänkt blodkortisol Förhöjt blodtryck

* 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

Hos de patienter som fick sammanlagt 200 mg delamanid dagligen i fas 2- och fas 3-prövningarna, var de genomsnittliga, placebokorrigerade ökningarna av QTcF från baslinjen 4,7–7,6 ms vid 1 månad respektive 5,3–12,1 ms vid 2 månader. Incidensen av ett QTcF-intervall på > 500 ms låg inom intervallet 0,6 % (1/161) till 2,1 % (7/341) hos patienter som fick sammanlagt 200 mg delamanid dagligen, jämfört med 0 % (0/160) till 1,2 % (2/170) hos patienter som fick placebo plus OBR, medan incidensen av QTcF-förändring från baslinjen > 60 ms låg inom intervallet 3,1 % (5/161) till 10,3 % (35/341) hos patienter som fick sammanlagt 200 mg delamanid dagligen *jämfört med* 0 % (0/160) till 7,1 % (12/170) hos patienter som fick placebo.

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.

Pediatrik population

På grundval av en studie (se avsnitt 5.1) av 37 pediatrika patienter i åldrarna 0 till 17 år förväntas biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som hos vuxna. Fall av hallucinationer har rapporterats efter marknadsintroduktionen, främst inom den pediatrika populationen. Förekomsten av hallucinationer i kliniska prövningar var vanliga för barn (5,4 %) och för vuxna (1 %).

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, medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK06.

Verkningsmekanism

Det farmakologiska verknings sättet 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, med undantag för pretomanid. *In vitro*-studier har påvisat korsresistens med pretomanid. Detta beror sannolikt på att delamanid och pretomanid har samma aktiveringsbana.

Tolkningskriterier för känslighetstestning

När agarmediet 7H11 används vid känslighetstestning av läkemedel rekommenderas denna epidemiologiska brytpunkt (ECOFF) och dessa tolkningskriterier för känslighetstestning av delamanid:

ECOFF: 0,016 mg/l

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

S = känslig; R = resistent

Data från kliniska studier

Delamanid har utvärderats i två dubbelblinda placebokontrollerade prövningar för behandling av MDR-TB. Analyserna av SCC utfördes på den modifierade intent-to-treat-populationen, som inkluderade patienter som

haft positiva odlingar vid baslinjen och isolatet som varit resistent mot både isoniazid och rifampicin, t.ex. som haft MDR-TB.

I den första prövningen (prövning 204) hade 64/141 (45,4 %) av de patienter som randomiserats till att få 100 mg delamanid två gånger dagligen plus OBR, och 37/125 (29,6 %) av patienterna som randomiserats till att få placebo + OBR uppnått två månaders konvertering av sputumkultur (SCC), (dvs. övergång från tillväxt av *Mycobacterium tuberculosis* till utebliven tillväxt under de första 2 månaderna, vilken bibehållits i ytterligare 1 månad) ($p = 0,0083$). Tiden till SCC för den grupp som randomiserats till 100 mg BID befanns också vara snabbare än för den grupp som randomiserats till att få placebo plus OBR ($p = 0,0056$).

I den andra prövningen (prövning 213) administrerades 100 mg oral delamanid BID som tilläggsbehandling till OBR i 2 månader, följt av 200 mg en gång dagligen i 4 månader. Mediantiden till SCC var 51 dagar för gruppen med delamanid plus OBR, jämfört med 57 dagar i gruppen med placebo plus OBR ($p = 0,0562$ vid användning av den stratifierade, modifierade Peto–Peto-modifikationen av Gehans Wilcoxon-rangsummetest). Den andel av patienterna som uppnått SCC (konvertering av sputumodling) efter den 6 månader långa behandlingsperioden var 87,6 % (198/226) i behandlingsgruppen för delamanid plus OBR jämfört med 86,1 % (87/101) i behandlingsgruppen med placebo plus OBR ($p = 0,7131$).

Alla saknade odlingar fram till tiden för SCC antogs i den primära analysen vara positiva. Två känslighetsanalyser utfördes – en med hjälp av metoden ”last observation carried forward” (LOCF) och en med metoden ”bookending”. (Den senare metoden kräver att föregående och efterföljande odlingar båda observerats vara negativa för att resultatet ska räknas som negativt. I annat fall räknas resultatet som positivt.) Båda uppvisade en 13 dagar kortare mediantid till SCC i gruppen med delamanid plus OBR ($p = 0,0281$ för LOCF och $p = 0,0052$ för ”bookending”).

Resistens mot delamanid (definierat som MIC > 0,2 µg/ml) har observerats vid baslinjen hos 2 av 316 patienter i prövning 204 och hos 2 av 511 patienter i prövning 213 (4 av 827 patienter [0,48 %]). Resistens mot delamanid uppstod hos 4 av 341 patienter (1,2 %) som randomiserats till att få delamanid i 6 månader inom prövning 213. Dessa fyra patienter fick endast två andra läkemedel förutom delamanid.

Pediatrik population

Farmakokinetik, säkerhet och effekt av delamanid i kombination med en bakgrundsbehandling (BR) utvärderades i prövning 242-12 -232 (10 dagars farmakokinetik) följt av prövning -233 (farmakokinetik, effekt och säkerhet). Båda prövningarna var enarmade och öppna och omfattade 37 patienter med medianåldern 4,55 år (i intervallet 0,78 till 17,60 år), 25 (67,6 %) var av asiatisk etnicitet och 19 (51,4 %) var kvinnor.

De pediatrika patienterna inkluderades i fyra grupper:

Grupp 1: 12 till 17 år (7 patienter), grupp 2: 6 till 11 år (6 patienter), grupp 3: 3 till 5 år (12 patienter) och grupp 4: 0 till 2 år (12 patienter). Genomsnittlig kroppsvikt för samtliga patienter vid baslinjen var 19,5 kg och i grupp 1, 2, 3 och 4 var den genomsnittliga kroppsvikten 38,4; 25,1; 14,8 respektive 10,3 kg.

Patienterna hade bekräftad eller sannolik infektion av MDR-TB och skulle genomgå 26 veckors behandling med delamanid + OBR, följt av enbart OBR, i enlighet med WHO:s rekommendation. Patienter i grupp 1 och 2 fick filmdragerade tabletter. Dosen av delamanid var 100 mg två gånger dagligen i grupp 1 och 50 mg två gånger dagligen i grupp 2. De administrerade doserna var högre än den nu rekommenderade viktbaserade doseringen för den pediatrika populationen. Patienterna i grupp 3 och 4 fick dispergerbara tabletter. Denna pediatrika formulering är inte bioekvivalent med de filmdragerade tabletterna. Patienterna i grupp 3 administrerades 25 mg två gånger dagligen och patienterna i grupp 4 administrerades doser mellan 10 mg två gånger dagligen och 5 mg en gång dagligen baserat på kroppsvikt. De doser som administrerades i grupp 4 var lägre än den nu rekommenderade viktbaserade doseringen för den pediatrika populationen.

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på data från de båda pediatrika prövningarna i syfte att fastställa doser som hos pediatrika patienter skulle ge en delamanidexponering motsvarande vad som observerats hos vuxna patienter med MDR-TB. Det fanns alltför begränsade data från barn med kroppsvikt på mindre än 10 kg för att kunna fastställa dosering för denna patientpopulation.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

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. Maximala koncentrationer i plasma uppnås cirka 5 timmar efter doseringen, oberoende av födointag.

Linjäritet/icke-linjäritet

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 till 38 timmar. Delamanid utsöndras inte i urin.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Vid behandling med den rekommenderade delamaniddosen för ungdomar och barn med en kroppsvikt på minst 10 kg (se avsnitt 4.2) uppnåddes liknande exponeringsnivåer i plasma som hos vuxna.

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 (≥ 65 år)

Inga patienter ≥ 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. Vid studier av juvenil toxicitet hos råttor befanns alla delamanidrelaterade resultat vara i överensstämmelse med vad som konstaterats för vuxna djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellosftalat
Povidon (K-25)
all-*rac*- α -tokoferol
Mannitol
Krospovidon
Sukralos
Kolloidalt hydrerat kisel
Cherry micron OT-22685
Kalciumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister:
48 tabletter.

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/1/13/875/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2022

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 tillverkningsatts

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

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

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

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• 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.

• 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-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, för ytterligare undersökning av såväl användningen av delamanid i olika kombinationsregimer som säkerhet, lämna in resultaten från studien endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), en randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på vuxna och ungdomar med multiresistent tuberkulos som genomförs av Läkare Utan gränser och som omfattar en ytterligare analys inriktad på att utvärdera delamanid utifrån en överenskommen statistisk analysplan.	Andra kvartalet 2024

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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

48 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

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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/1/13/875/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

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 BLISTER ELLER STRIPS

Blister (alu/alu)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Delyba 50 mg filmdragerade tabletter
delamanid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

OTSUKA

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONGER FÖR BLISTERFÖRPACKNINGAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Delyba 25 mg dispergerbara tabletter
delamanid

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

En dispergerbar tablett innehåller 25 mg delamanid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

48 dispergerbara 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

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

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

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/1/13/875/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Delyba 25 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 BLISTER ELLER STRIPS

Blister (alu/alu)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Delyba 25 mg dispergerbara tabletter
delamanid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

OTSUKA

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

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. Det måste alltid tas tillsammans med andra läkemedel vid behandling av tuberkulos. Deltyba används för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som väger minst 10 kg.

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 kraftigt ökar aktiviteten hos ett visst leverenzym som kallas "CYP450 3A4" (t.ex. karbamazepin [ett läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga krampanfall]).

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 svår njursjukdom.

Barn och ungdomar

Deltyba är inte lämpligt för barn med lägre kroppsvikt än 10 kg, eftersom det inte finns tillräckligt med data för att kunna fastställa rätt doser till dessa patienter.

Andra läkemedel och Deltyba

Tala om för läkare

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel
- 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 psykosor (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, bedakilin eller pentamidin)
- om du tar läkemedel mot svamp som innehåller triazol (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol)
- om du tar vissa läkemedel för att behandla allergiska reaktioner (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin)
- om du tar vissa läkemedel för att behandla malaria (t.ex. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin eller arteminol/piperakin)
- 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 eller sakvinavir.

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

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 bröstmjolk hos människor. Amning rekommenderas inte under behandling med Deltyba.

Körförmåga och användning av maskiner

Deltyba väntas ha måttlig inverkan 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 50 mg filmdragerade tabletter 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 enligt läkares ordination är:

Vuxna, ungdomar och barn med en kroppsvikt på 50 kg eller mer: två filmdragerade tabletter à 50 mg två gånger om dagen (morgon och kväll) i 24 veckor.

Barn med en kroppsvikt på 30 kg eller mer och mindre än 50 kg: en filmdragerad tablett à 50 mg två gånger om dagen i 24 veckor.

För barn med en kroppsvikt på mindre än 30 kg, se bipacksedeln för Deltyba 25 mg dispergerbara tabletter.

De filmdragerade tabletterna ska tas under eller strax efter en måltid. Svälj tabletterna med vatten.

Om du har tagit för stor mängd av Delyba

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 Delyba

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.

Biverkningar som rapporterades som mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) 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 (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) 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
- Hallucinationer (att se, höra eller förnimma sådant som inte finns)*

- 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
- Bröstsmärta
- 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
- Bröstsmärta
- Allmän sjukdomskänsla
- Obehag i bröstet
- Svullna fötter, ben eller fotleder
- Ökade värden av hormonet kortisol vid undersökningar av blodet

*Dessa fall har rapporterats främst hos barn.

Biverkningar som rapporterades som mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) i kliniska studier med Delyba var:

- 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 hjärtrytmen
- Svårt att svälja
- Onormal känsla i munnen
- Ömhet i buken
- Håravfall
- Kliande eller röd hud inklusive runt hårrötterna
- Urinretention
- Smärta vid urinering
- 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 eventuella 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 blistret 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 hypromellosftalat, povidon, all-rac- α -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.

Detyba tillhandahålls i förpackningar med 48 filmdragerade tabletter i blister av aluminium/aluminium.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

FR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”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.

Bipacksedel: Information till patienten

Deltyba 25 mg dispergerbara 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. Det måste alltid tas tillsammans med andra läkemedel vid behandling av tuberkulos. Deltyba används för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som väger minst 10 kg.

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 kraftigt ökar aktiviteten hos ett visst leverenzym som kallas "CYP450 3A4" (t.ex. karbamazepin [ett läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga krampanfall]).

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 svår njursjukdom.

Barn och ungdomar

Deltyba är inte lämpligt för barn med lägre kroppsvikt än 10 kg, eftersom det inte finns tillräckligt med data för att kunna fastställa rätt doser till dessa patienter.

Andra läkemedel och Deltyba

Tala om för läkare

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel
- 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, bedakilin eller pentamidin)
- 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 vissa läkemedel för att behandla malaria (t.ex. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin eller artemisol/piperakin)
- 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 eller sakvinavir.

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

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 bröstmjolk hos människor. Amning rekommenderas inte under behandling med Deltyba.

Körförmåga och användning av maskiner

Deltyba väntas ha en måttlig inverkan 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.

3. Hur du tar Deltyba

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

Rekommenderad dos enligt läkares ordination är:

Barn med en kroppsvikt på 20 kg eller mer och mindre än 30 kg: två dispergerbara tabletter à 25 mg på morgonen och en dispergerbar tablett à 25 mg på kvällen.

Barn med en kroppsvikt på 10 kg eller mer och mindre än 20 kg: en dispergerbar tablett à 25 mg på morgonen och en dispergerbar tablett à 25 mg på kvällen.

För barn med en kroppsvikt på 30 kg eller mer, se bipacksedeln för Deltyba 50 mg filmdragerade tabletter.

De dispergerbara tabletterna ska tas under eller strax efter en måltid.

Lägg den dispergerbara 25 mg-tabletten/tabletterna i ett glas eller en kopp. Fyll på koppen/glaset med 10 till 15 ml vatten (cirka en matsked) per dispergerbar 25 mg-tablett. Vänta tills den dispergerbara

tablett/tabletterna lösts upp helt (cirka 30 sekunder); snurra försiktigt så att det bildas en jämn suspension. Den vitaktiga suspensionen som bildas måste sväljas omedelbart. Fyll därefter på glaset/koppen med ytterligare 10 till 15 ml vatten (cirka en matsked) per dispergerbar 25 mg-tablett, och snurra försiktigt så att suspension som eventuellt finns kvar blandas med vattnet. Även denna suspension måste sväljas omedelbart.

Om du har tagit för stor mängd av Delyba

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 Delyba

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.

Biverkningar som rapporterades som mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) 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 (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) 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
- Hallucinationer (att se, höra eller förnimma sådant som inte finns)*
- 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
- Bröstsmärta
- 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
- Bröstsmärta
- Allmän sjukdomskänsla
- Obehag i bröstet
- Svullna fötter, ben eller fotleder
- Ökade värden av hormonet kortisol vid undersökningar av blodet

*Dessa fall har rapporterats främst hos barn.

Biverkningar som rapporterades som mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) i kliniska studier med Delyba var:

- 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 hjärtrytmen
- Svårt att svälja
- Onormal känsla i munnen
- Ömhet i buken
- Håravfall
- Kliande eller röd hud inklusive runt hårrötterna
- Urinretention
- Smärta vid urinering
- 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 eventuella 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 blistret efter "EXP:". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

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 dispergerbar tablett innehåller 25 mg av den aktiva substansen delamanid.
- Övriga innehållsämnen är hypromellosesfälat, povidon (K-25), all-rac- α -tokoferol, manitol, krospovidon, sukralos, kolloidalt hydrerat kisel, cherry micron OT-22685, kalciumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Deltyba 25 mg dispergerbara tabletter är runda och vita till benvita.

Deltyba tillhandahålls i förpackningar med 48 dispergerbara tabletter i blister av aluminium/aluminium.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

FR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”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.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för delamanid är CHMP:s slutsatser följande:

Med hänsyn till riskrelaterade data från kliniska prövningar och spontana rapporter, däribland fyra pediatrika fall med nära tidsmässigt samband och en positiv utsättning (*de-challenge*), anser PRAC att ett orsakssamband mellan delamanid och hallucinationer åtminstone utgör en tänkbar möjlighet.

Med tanke på att data från *in vitro*-studier från litteraturen har visat korsresistens med pretomanid anser PRAC att informationen om resistens bör uppdateras.

PRAC drar slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller delamanid bör uppdateras på motsvarande sätt.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för delamanid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller delamanid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.