

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deltiba 50 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg delamanid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 100 mg laktose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet (tablet)

Rund, gul, filmoverttrukket tablet, 11,7 mm i diameter, præget med "DLM" og "50" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Deltiba er indiceret til brug som en del af en passende kombinationsbehandlingsplan for pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne, unge, børn og spædbørn med en legemsvægt på mindst 10 kg, hvor en effektiv behandling ellers ikke kan sammensættes på grund af resistens eller tolerabilitet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Behandling med delamanid skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i håndtering af multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid skal altid gives som en del af en hensigtsmæssig kombinationsbehandling af multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med en hensigtsmæssig kombinationsbehandling skal fortsætte efter 24 ugers delamanid-behandling i henhold til WHO-retningslinjerne.

Det anbefales, at delamanid administreres ved direkte observeret behandling ("directly observed therapy", herefter forkortet DOT).

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg to gange dagligt i 24 uger.

Unge og børn

Pædiatriske patienter med en legemsvægt på

- ≥ 30 til < 50 kg: den anbefalede dosis er 50 mg to gange dagligt i 24 uger.
- ≥ 50 kg: den anbefalede dosis er 100 mg to gange dagligt i 24 uger.

For patienter med en legemsvægt på under 30 kg, se produktresuméet for Delyba 25 mg dispergible tabletter.

Behandlingsvarighed

Den samlede behandlingsvarighed for delamanid er 24 uger. Data for længere behandlingsvarighed er meget begrænsede. Hvor det vurderes nødvendigt at forlænge behandlingen med delamanid ud over 24 uger for at opnå kurativ effekt, kan længere behandlingsvarighed overvejes.

Ældre patienter (> 65 år)

Der foreligger ikke data for ældre.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om brugen af delamanid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og dets brug anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Delamanid anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Delybas sikkerhed og virkning hos børn med en legemsvægt på under 10 kg er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Delamanid bør indtages sammen med mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Serumalbumin $< 2,8$ g/dl (se pkt. 4.4 vedrørende brug hos patienter med serumalbumin $\geq 2,8$ g/dl).
- Samtidig administration af lægemidler, der er kraftige CYP3A4-fremkaldere (f.eks. carbamazepin).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af delamanid til behandling af

- ekstrapulmonal tuberkulose (f.eks. i centralnervesystem, knogler)
- infektioner, som skyldes andre mykobakteriearter end *M. tuberculosis* komplekset
- latent infektion med *M. tuberculosis*.

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af delamanid som en del af kombinationsbehandlingsplaner, der anvendes til at behandle lægemiddelfølsom *M. tuberculosis*.

Resistens over for delamanid

Delamanid må kun anvendes i en passende kombinationsbehandlingsplan for MDR-TB-behandling i henhold til anbefalinger fra WHO for at forhindre udvikling af resistens over for delamanid.

QT-forlængelse

QT-forlængelse er observeret hos patienter behandlet med delamanid. Denne forlængelse steg langsomt over tid i de første 6 til 10 uger af behandlingen og forblev derefter stabil. QTc-forlængelse er meget tæt forbundet med den største delamanid-metabolit DM-6705. Plasmaalbumin og CYP3A4 regulerer henholdsvis dannelsen og metabolismen af DM-6705 (se Særlige overvejelser nedenfor).

Generelle anbefalinger

Det anbefales, at der tages elektrokardiogram (EKG) før behandlingsstart og månedligt under hele behandlingsforløbet med delamanid. Hvis QTcF > 500 ms observeres enten før første dosis delamanid eller under delamanid-behandlingen, skal behandling med delamanid enten ikke påbegyndes eller afbrydes. Hvis QTc-intervallets varighed overstiger 450/470 ms for mandlige/kvindelige patienter under delamanid-behandlingen, skal disse patienter have hyppigere EKG-overvågning. Det anbefales desuden, at serumelektrolytter, f.eks. kalium, måles ved baseline og korrigeres, hvis værdien er unormal.

Særlige overvejelser

Risikofaktorer for hjertet

Behandling med delamanid må ikke påbegyndes hos patienter med følgende risikofaktorer, medmindre delamanids mulige fordel opvejer de potentielle risici. Sådanne patienter skal have meget hyppig EKG-overvågning under hele behandlingsperioden med delamanid.

- Kendt medfødt forlængelse af QTc-intervallet eller en eventuel klinisk tilstand, der vides at forlænge QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Symptomatisk hjertearytmi eller klinisk relevant bradykardi i anamnesen.
- Alle hjertesygdomme, der medfører disponering for arytmier, f.eks. svær hypertension, hypertrofi i venstre ventrikel (herunder hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjerteinsufficiens ledsaget af reduceret ejektionsfraktion i venstre ventrikel.
- Elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi, hypokalcæmi eller hypomagnesæmi.
- Indtagelse af medicin, der vides at forlænge QTc-intervallet, herunder (men ikke udelukkende):
 - Anti-arytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin, sotalol).
 - Neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller thioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle midler, herunder:
 - makrolider (f.eks. erythromycin, clarithromycin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (se pkt. 4.4 vedrørende brug sammen med andre fluoroquinoloner)
 - bedaquilin
 - triazolsvampemidler
 - pentamidin
 - saquinavir
 - Visse ikke-sløvende antihistaminer (f.eks. terfanadin, astemizol, mizolastin).
 - Visse malariamidler med QT-forlængende potentiale (f.eks. halofantrin, quinidin, chloroquin, artesunat/amodiaquin, dihydroartemisinin/piperaquin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, dephemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinca alkaloider, arseniktrioxid.

Hypoalbuminæmi

I et klinisk forsøg blev tilstedeværelsen af hypoalbuminæmi sat i forbindelse med øget risiko for forlængelse af QTc-intervallet hos patienter, der blev behandlet med delamanid. Delamanid er kontraindiceret for patienter med albumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.3). Patienter, der påbegynder delamanid med serumalbumin < 3,4 mg/dl, eller som oplever et fald i serumalbumin til dette niveau under behandlingen, skal have hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administration af kraftige CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af delamanid og en kraftig CYP3A4-hæmmer (lopinavir/ritonavir) blev sat i forbindelse med 30 % højere eksponering for metabolitten DM-6705, der er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og en kraftig CYP3A4-hæmmer anses for nødvendig, anbefales det derfor, at der udføres hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administration af delamanid og quinoloner

Alle QTcF-forlængelser over 60 ms blev sat i forbindelse med samtidig brug af fluoroquinoloner. Hvis samtidig administration derfor anses for uundgåelig for at sammensætte en tilstrækkelig behandling af MDR-TB, anbefales det at udføre hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Nedsat leverfunktion

Deltyba anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data om brugen af delamanid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og dets brug anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Paradoksal reaktion

Der er efter markedsføring af Deltyba rapporteret om tilfælde af paradoksale reaktioner (klinisk eller radiologisk forværring af eksisterende læsioner eller udvikling af nye læsioner hos en patient, der tidligere har oplevet bedring med relevant antimykobakteriel behandling). Paradoksale reaktioner er ofte forbigående og bør ikke fejlfortolkes som manglende respons på behandling. Hvis der er mistanke om paradoksalt respons, anbefales det at fortsætte den planlagte kombinationsbehandling; symptomatisk behandling til dæmpning af den kraftige immunreaktion bør om nødvendigt iværksættes (se pkt. 4.8).

Hjælpstoffer

Deltyba filmovertrukne tabletter indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på delamanid

Cytokrom P450 3A4-inducerende stoffer

Kliniske interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner indicerede en reduceret eksponering for delamanid med indtil 45 % efter 15 dages samtidig administration af den stærke fremkalder af cytokrom P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg dagligt) og delamanid (200 mg dagligt). Der blev ikke observeret klinisk relevant reduktion i eksponeringen for delamanid sammen med den svage fremkalder efavirenz ved administration af en dosis på 600 mg dagligt i 10 dage i kombination med delamanid 100 mg to gange dagligt.

Lægemidler mod hiv

I kliniske interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (100 mg to gange dagligt) og sammen med tenofoviridisoproxil (245 mg dagligt) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligt) i 14 dage og sammen med efavirenz i 10 dage (600 mg dagligt). Delamanid-eksponeringen forblev uændret (< 25 % forskel) sammen med hiv-lægemidlerne tenofoviridisoproxil og efavirenz, men øgedes en smule med den kombinationsmedicin mod hiv, der indeholder lopinavir/ritonavir.

Delamanids virkning på andre lægemidler

In vitro-forsøg har vist, at delamanid ikke hæmmer CYP450-isozymer.

In vitro-forsøg har vist, at delamanid og metabolitter ikke har nogen effekt på transportørerne MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP ved koncentrationer, der er ca. 5 til 20 gange større end C_{max} ved steady state. Men da koncentrationer i maven potentielt kan være meget højere end disse multipler af C_{max} , er det muligt, at delamanid kan have en virkning på disse transportører.

Tuberkulosemedicin

I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (200 mg dagligt) og sammen med rifampicin/isoniazid/pyrazinamid (300/720/1 800 mg dagligt) eller ethambutol (1 100 mg dagligt) i 15 dage. Eksponeringen for samtidig tuberkulosemedicin (rifampicin [R] / isoniazid [H] / pyrazinamid [Z]) blev ikke påvirket. Administration sammen med delamanid øgede signifikant steady state-plasmakoncentrationerne af ethambutol med ca. 25 %, den kliniske relevans er ukendt.

Hiv-medicin

I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (100 mg to gange dagligt) og sammen med tenofovirdisoproxil (245 mg dagligt), lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligt) i 14 dage og sammen med efavirenz i 10 dage (600 mg dagligt). Delamanid givet i kombination med hiv-lægemidlerne tenofovirdisoproxil, lopinavir/ritonavir og efavirenz påvirkede ikke eksponeringen for disse lægemidler.

Lægemidler med potentiale til forlængelse af QTc

Forsigtighed skal udvises ved brug af delamanid hos patienter, der allerede modtager medicin, der sættes i forbindelse med QT-forlængelse (se pkt. 4.4). Samtidig administration af moxifloxacin og delamanid hos MDR-TB-patienter er ikke undersøgt. Moxifloxacin anbefales ikke til brug hos patienter, der behandles med delamanid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af delamanid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Deltyba bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om delamanid/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at delamanid/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det anbefales, at kvinder ikke ammer under behandling med Deltyba.

Fertilitet

Deltyba havde ingen virkning på hanners og hunners fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Der findes ingen kliniske data vedrørende delamanids virkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Deltyba forventes at have en moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever bivirkninger med potentiel virkning på evnen til at udføre disse aktiviteter (f.eks. er hovedpine en meget almindelig bivirkning, og tremor er en almindelig bivirkning).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med delamanid + optimeret baggrundsbehandling (*Optimised Background Regimen*, herefter forkortet OBR) (dvs. forekomst > 10 %), er kvalme (32,9 %), opkastning (29,9 %), hovedpine (28,4 %), søvnforstyrrelser (28,2 %), svimmelhed (22,4 %), gastritis (15,9 %) og nedsat appetit (13,1 %).

Tabelopstilling med bivirkninger

Listen over bivirkninger og hyppigheder er baseret på resultaterne af 2 dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske forsøg og på spontane indberetninger. Bivirkningerne er anført efter MedDRA's systemorganklasse og foretrukket betegnelse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført under hyppighedskategorierne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe præsenteres bivirkningerne efter faldende alvor.

Tabel: Bivirkninger ved delamanid

Systemorganklasse	Hyppighed meget almindelig	Hyppighed almindelig	Hyppighed ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt
Det endokrine system	-	Hypothyreose ^a	-	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	-	-	-
Psykiske forstyrrelser	Søvnforstyrrelser ^b	Psykotisk sygdom ^c Angst ^d Depression ^e Hallucinationer ^f	-	-
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine ^g	Hypoæstesi Tremor	Letargi	-
Hjerte	-	Atrioventrikulært blok grad 1 Ventrikulære ekstrasystoler Hjertebanken	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum	-	Halsirritation	-	-
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning Gastritis ^h	Dyspepsi	-	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	-	Muskelsvækkelse Muskelspasmer	-	-
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	-	Smerter i thorax	-	Paradoksalt reaktion
Undersøgelser	-	Forhøjet kortisol ⁱ Forlænget QT på ekg	-	-

Bivirkningstermer, der repræsenterer den samme medicinske hændelse eller tilstand, er samlet og rapporteret som en enkelt bivirkning i tabellen "Bivirkninger ved delamanid". Foretrukne termer, der aktuelt rapporteres i de dobbeltblindede kliniske studier, og som er med til at beskrive den pågældende bivirkning, er angivet i parentes, jf. nedenfor:

- a. Hypotyreose (hypotyreose, primær hypotyreose)
- b. Søvnforstyrrelser (problemer med at falde i søvn eller med at sove, søvnforstyrrelser, mareridt)
- c. Psykotisk forstyrrelse (akut psykose, psykotisk forstyrrelse, reaktiv psykose, stofinduceret psykotisk forstyrrelse)
- d. Angst (angst, angstlidelse, generaliseret angst)
- e. Depression (tilpasningsforstyrrelse med nedtrykthed, nedtrykthed, depression, svær depression, blandet angst og depression, vedholdende depression, depressiv skizoaffektiv lidelse)
- f. Hallucination (hallucination, auditiv hallucination, visuel hallucination, taktil hallucination, blandede hallucinationer, hypnopomp hallucination, hypnagog hallucination)
- g. Hovedpine (ubehag i hovedet, hovedpine, migræne, sinushovedpine, spændingshovedpine, vaskulær hovedpine)
- h. Gastritis (kronisk gastritis, gastritis, erosiv gastritis)
- i. Forhøjet kortisol (Cushings syndrom, hyperadrenokorticisme, forhøjet kortisol)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

QT-intervalforlængelse på EKG

Hos patienter, der fik en samlet daglig dosis på 200 mg delamanid i fase 2- og fase 3-forsøgene, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede stigning i QTcF fra baseline hhv. 4,7-7,6 ms efter 1 måned og 5,3-12,1 ms efter 2 måneder. Forekomsten af et QTcF-interval > 500 ms var fra 0,6 % (1/161) til 2,1 % (7/341) hos de patienter, der fik en samlet daglig dosis på 200 mg delamanid, versus 0 % (0/160) til 1,2 % (2/170) hos de patienter, der fik placebo + OBR, mens forekomsten af en QTcF-ændring fra baseline > 60 ms var fra 3,1 % (5/161) til 10,3 % (35/341) hos de patienter, der fik en samlet daglig dosis på 200 mg delamanid, versus 0 % (0/160) til 7,1 % (12/170) hos de patienter, der fik placebo.

Hjertebanken

For patienter, der fik delamanid + OBR i fase 2- og 3-forsøgene, var hyppigheden 7,9 % (frekvenskategori almindelig) sammenlignet med 6,7 % hos patienter, der fik placebo + OBR.

Pædiatrisk population

Baseret på et studie (se pkt. 5.1) med 37 pædiatriske patienter i alderen 0 til 17 år forventes bivirkningerne hos børn at være af samme hyppighed, type og sværhedsgrad som hos voksne. Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af hallucinationer, især hos den pædiatriske population. Forekomsten af hallucinationer i kliniske studier var almindelig hos børn (5,4 %) og voksne (1 %).

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af mareridt, især hos den pædiatriske population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke observeret tilfælde af overdosering af delamanid i kliniske forsøg. Yderligere kliniske data viste imidlertid, at hos patienter, der modtog 200 mg to gange dagligt, dvs. i alt 400 mg delamanid pr. dag, svarer den generelle sikkerhedsprofil til den, man finder hos patienter, der modtager den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt. Nogle reaktioner blev dog observeret med større hyppighed, og graden af QT-forlængelse steg dosisrelateret. Behandling af overdosering bør omfatte

omgående forholdsregler for at fjerne delamanid fra mavetarmkanalen og støttende behandling efter behov. Hyppig EKG-overvågning bør udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimycobacterica, Andre stoffer til behandling af tuberculose, ATC-kode: J04AK06.

Virkningsmekanisme

Delamanids farmakologiske virkningsmekanisme hæmmer mykobakteriernes cellevægssyntese, syntesen af methoxy-mycol- og keto-mycolsyre. Delamanids identificerede metabolitter viser ikke antimykobakteriel aktivitet.

Aktivitet mod specifikke patogener

Delamanid har ingen *in vitro*-aktivitet over for andre bakterielle arter end mykobakterier.

Resistens

Mutation i ét ud af de 5 coenzym F420-gener foreslås som mekanismen for mykobakteriers resistens over for delamanid. For mykobakterier svarer *in vitro*-hyppighederne for spontan resistens over for delamanid til dem, der findes for isoniazid, og er højere end for rifampicin. Resistens over for delamanid er dokumenteret under behandling (se pkt. 4.4). Delamanid udviser ikke krydsresistens med nogen aktuelt anvendte lægemidler mod tuberkulose, på nær pretomanid. *In vitro*-studier har påvist krydsresistens med pretomanid. Dette skyldes sandsynligvis, at delamanid og pretomanid aktiveres via den samme mekanisme.

Fortolkningskriterier for følsomhedstest

Når 7H11-agarmedie anvendes til test af lægemiddelfølsomhed, er den anbefalede epidemiologiske cut-off-værdi (ECOFF) og fortolkningskriterierne for følsomhedstest for delamanid som følger:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinisk breakpoint: $S \leq 0,016 \text{ mg/l}$; $R > 0,016 \text{ mg/l}$

S = følsom; R = resistent

Data fra kliniske forsøg

Delamanid er blevet undersøgt i to dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg vedrørende behandling af multiresistent tuberkulose (MDR-TB). Analyserne af sputumkultur-konvertering (SCC) blev gennemført på grundlag af den modificerede *intent-to-treat*-population, der omfattede patienter, som havde positive kulturer ved baseline, og isolatet var resistent over for både isoniazid og rifampicin, dvs. de havde MDR-TB.

I det første forsøg (forsøg 204) opnåede 64/141 (45,4 %) patienter, der var randomiseret til at få 100 mg delamanid to gange dagligt + OBR, og 37/125 (29,6 %) patienter, der var randomiseret til at få placebo + OBR, to måneders sputumkultur-konvertering (SCC) (dvs. fra vækst af *Mycobacterium tuberculosis* til ingen vækst i løbet af de første 2 måneder og fastholdelse i 1 måned mere) ($p = 0,0083$). Tiden til SCC for den gruppe, der var randomiseret til 100 mg to gange dagligt, var også kortere end for den gruppe, der var randomiseret til placebo + OBR ($p = 0,0056$).

I det andet forsøg (forsøg 213) blev delamanid administreret oralt i en dosis på 100 mg to gange dagligt som tillægsbehandling til OBR i to måneder efterfulgt af en dosis på 200 mg én gang dagligt i fire måneder. Den mediane tid til SCC var 51 dage i delamanid+OBR-gruppen sammenholdt med

57 dage i placebo+OBR-gruppen ($p = 0,0562$ ved brug af den stratificerede, modificerede Peto-Peto-modifikation af Gehan/Wilcoxon-rangsumstesten). Andelen af patienter, der opnåede SCC (sputumkultur-konvertering) efter den 6 måneder lange behandlingsperiode, var 87,6 % (198/226) i delamanid+OBR-gruppen sammenholdt med 86,1 % (87/101) i placebo+OBR-gruppen ($p = 0,7131$). Alle manglende kulturer op til tidspunktet for SCC blev betragtet som positive kulturer i den primære analyse. To følsomhedsanalyser blev gennemført (en *last-observation-carried-forward*-analyse (LOCF) og en *bookending*-analyse (som krævede, at både tidligere og efterfølgende kulturer var observerede negative kulturer for at kunne betragte et resultat som negativt; ellers blev resultatet betragtet som positivt). Begge viste en 13 dage kortere median tid til SCC i delamanid+OBR-gruppen ($p = 0,0281$ for LOCF og $p = 0,0052$ for *bookending*).

Resistens over for delamanid (defineret som $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) er observeret ved baseline hos 2 ud af 316 patienter i forsøg 204 og 2 ud af 511 patienter i forsøg 213 (4 ud af 827 patienter [0,48 %]). Resistens over for delamanid opstod hos 4 ud af 341 patienter (1,2 %), der var randomiseret til at få delamanid i 6 måneder i forsøg 213. Disse fire patienter fik kun to andre lægemidler i tillæg til delamanid.

Pædiatrisk population

Delamanids farmakokinetik, sikkerhed og virkning i kombination med et baggrundsregime (BR) blev vurderet i studie 242-12 -232 (10 dage, farmakokinetik) efterfulgt af studie -233 (farmakokinetik, virkning og sikkerhed), begge åbne enkeltgruppeforsøg, som omfattede 37 patienter med en median alder på 4,55 år (0,78-17,6 år), 25 (67,6 %) var asiater, og 19 (51,4 %) var kvinder.

Pædiatriske patienter blev inddelt i fire grupper:

Gruppe 1: 12-17 år (7 patienter), gruppe 2: 6-11 år (6 patienter), gruppe 3: 3-5 år (12 patienter) og gruppe 4: 0-2 år (12 patienter). Den gennemsnitlige legemsvægt ved baseline for alle forsøgspersoner var 19,5 kg, og i gruppe 1, 2, 3, og 4 var den hhv. 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg og 10,3 kg.

Patienterne havde bekræftet eller sandsynlig MDR-TB-infektion og skulle gennemføre 26 ugers behandling med delamanid + OBR efterfulgt af OBR alene i overensstemmelse med WHO's anbefalinger. Patienter i gruppe 1 og 2 fik filmovertrukne tabletter. Delamanid-dosen var i gruppe 1 100 mg to gange dagligt, i gruppe 2 50 mg to gange dagligt. De administrerede doser var højere end den aktuelt anbefalede vægtbaserede dosering hos den pædiatriske population. Patienter i gruppe 3 og 4 fik dispergible tabletter. Denne pædiatriske formulering er ikke bioækvivalent med de filmovertrukne tabletter. Patienter i gruppe 3 fik 25 mg to gange dagligt, og patienter i gruppe 4 fik doser mellem 10 mg to gange dagligt og 5 mg én gang dagligt, baseret på legemsvægt. De administrerede doser i gruppe 4 var under den aktuelt anbefalede vægtbaserede dosering hos den pædiatriske population.

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra de 2 pædiatriske studier for at bestemme de doser hos pædiatriske forsøgspersoner, der vil medføre en delamanid-eksponering svarende til den, der ses hos voksne forsøgspersoner med MDR-TB. Data for børn med en legemsvægt på under 10 kg var for begrænsede til at bestemme doser for denne patientpopulation.

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oral biotilgængelighed for delamanid forbedres, når lægemidlet administreres med et standardmåltid, ca. 2,7 gange sammenlignet med fastende tilstand. De højeste plasmakoncentrationer nås ca. 4 timer efter administration, uanset om administrationen sker i forbindelse med indtagelse af mad eller ej.

Fordeling

Delamanid binder i høj grad til alle plasmaproteiner med en binding til samlede proteiner på $\geq 99,5\%$. Delamanid har et stort tilsyneladende distributionsvolumen (V_z/F på 2 100 l).

Biotransformation

Delamanid metaboliseres primært i plasma ved albumin og i mindre udstrækning ved CYP3A4. Delamanids fuldstændige metaboliske profil er endnu ikke klarlagt, og der er mulighed for lægemiddelinteraktion med andre samtidigt administrerede lægemidler, dersom der opdages signifikante ukendte metabolitter. De identificerede metabolitter viser ikke antimykobakteriel aktivitet, men nogle bidrager til QTc-forlængelse, især DM-6705. De identificerede metabolitters koncentrationer stiger progressivt til steady state efter 6 til 10 uger.

Elimination

Delamanid forsvinder fra plasma med $t_{1/2}$ på 30 til 38 timer. Delamanid udskilles ikke i urin.

Linearitet/non-linearitet

Delamanids plasmaeksposering stiger mindre end proportionalt med stigende dosis.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Ved behandling med de anbefalede delamanid-doser til voksne og børn med en legemsvægt på mindst 10 kg (se pkt. 4.2) sås samme plasmaeksposering som hos voksne.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Mindre end 5 % af en oral dosis delamanid udskilles i urinen. Let nedsat nyrefunktion (50 ml/min. $< CrCLN < 80$ ml/min.) ser ikke ud til at påvirke delamanid-eksponeringen. Der kræves derfor ingen dosisjustering for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Det vides ikke, om delamanid og metabolitter fjernes signifikant ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Delamanid anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Ingen patienter på ≥ 65 år deltog i de kliniske forsøg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier for genotoksicitet og karcinogent potentiale. Delamanid og/eller dets metabolitter har potentiale til at påvirke hjerterepolarisering via blokering af hERG-kaliumkanaler. Hos hunde blev der observeret skummende makrofager i lymfevævet i forskellige organer under toksicitetsstudier med gentagne doser. Dette var delvist reversibelt; den kliniske relevans af dette fund er ukendt. Toksicitetsstudier med gentagne doser hos kaniner viste en hæmmende effekt for delamanid og/eller dets metabolitter på vitamin K-afhængig blodkoagulation. I reproduktionsstudier hos kaniner blev der observeret embryo-føtal toksicitet ved maternelt giftige doser. Farmakokinetiske data hos dyr har vist udskillelse af delamanid/metabolitter i modermælk. Hos diende rotter var C_{max} for delamanid i modermælk 4 gange højere end værdien i blodet. I toksicitetsforsøg hos juvenile rotter var alle delamanid-relaterede fund konsistente med fundene hos voksne dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Hypromellosephthalat

Povidon

all-rac- α -tocopherol

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Carmellosecalcium

Kiselsyre, kolloidal hydreret

Magnesiumstearat

Laktosemonohydrat

Filmovertræk

Hypromellose

Makrogol 8000

Titaniumdioxid

Talkum

Jernoxid gul (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblister:

48 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28 april 2014
Dato for seneste fornyelse: 24 marts 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside www.ema.europa.eu.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deltyba 25 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder 25 mg delamanid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet

Rund, hvid til offwhite dispergibel tablet, 11 mm i diameter, præget med "DLM" og "25" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Deltyba er indiceret til brug som en del af en passende kombinationsbehandlingsplan for pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne, unge, børn og spædbørn med en legemsvægt på mindst 10 kg, hvor en effektiv behandling ellers ikke kan sammensættes på grund af resistens eller tolerabilitet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Behandling med delamanid skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i håndtering af multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid skal altid gives som en del af en hensigtsmæssig kombinationsbehandling af multiresistent tuberkulose (MDR-TB) (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med en hensigtsmæssig kombinationsbehandling skal fortsætte efter 24 ugers delamanid-behandling i henhold til WHO-retningslinjerne.

Det anbefales, at delamanid administreres ved direkte observeret behandling ("directly observed therapy", herefter forkortet DOT).

Dosering

Voksne

Voksne patienter bør tage filmovertrukne tabletter; se produktresuméet for Deltyba 50 mg filmovertrukne tabletter.

Unge, børn og spædbørn

Pædiatriske patienter med en legemsvægt på

- ≥ 10 til < 20 kg: den anbefalede dosis er 25 mg to gange dagligt i 24 uger.
- ≥ 20 til < 30 kg: den anbefalede dosis er 50 mg hver morgen og 25 mg hver aften i 24 uger.

For patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derover, se produktresuméet for Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter.

Ældre patienter (> 65 år)

Der foreligger ikke data for ældre. For voksne patienter, se produktresuméet for Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om brugen af delamanid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og dets brug anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Delamanid anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Delybas sikkerhed og virkning hos børn med en legemsvægt på under 10 kg er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Delamanid bør indtages sammen med mad.

De dispergible tabletter skal opløses i vand under anvendelse af 10 til 15 ml pr. 25 mg dispergibel tablet, og den hvidlige suspension skal indtages med det samme. Derefter skal der tilsættes yderligere 10 til 15 ml vand pr. dispergibel tablet i glasset eller koppen for at sikre, at eventuelt resterende suspension er opløst; denne suspension skal også indtages.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Serumalbumin $< 2,8$ g/dl (se pkt. 4.4 vedrørende brug hos patienter med serumalbumin $\geq 2,8$ g/dl).
- Samtidig administration af lægemidler, der er kraftige CYP3A4-fremkaldere (f.eks. carbamazepin).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der foreligger ingen data om behandling med delamanid i mere end 24 på hinanden følgende uger (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af delamanid til behandling af

- ekstrapulmonal tuberkulose (f.eks. i centralnervesystem, knogler)
- infektioner, som skyldes andre mykobakteriearter end *M. tuberculosis* komplekset
- latent infektion med *M. tuberculosis*.

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af delamanid som en del af kombinationsbehandlingsplaner, der anvendes til at behandle lægemiddelfølsom *M. tuberculosis*.

Resistens over for delamanid

Delamanid må kun anvendes i en passende kombinationsbehandlingsplan for MDR-TB-behandling i henhold til anbefalinger fra WHO for at forhindre udvikling af resistens over for delamanid.

QT-forlængelse

QT-forlængelse er observeret hos patienter behandlet med delamanid. Denne forlængelse steg langsomt over tid i de første 6 til 10 uger af behandlingen og forblev derefter stabil. QTc-forlængelse er meget tæt forbundet med den største delamanid-metabolit DM-6705. Plasmaalbumin og CYP3A4 regulerer henholdsvis dannelsen og metabolismen af DM-6705 (se Særlige overvejelser nedenfor).

Generelle anbefalinger

Det anbefales, at der tages elektrokardiogram (EKG) før behandlingsstart og månedligt under hele behandlingsforløbet med delamanid. Hvis QTcF > 500 ms observeres enten før første dosis delamanid eller under delamanid-behandlingen, skal behandling med delamanid enten ikke påbegyndes eller afbrydes. Hvis QTc-intervallets varighed overstiger 450/470 ms for mandlige/kvindelige patienter under delamanid-behandlingen, skal disse patienter have hyppigere EKG-overvågning. Det anbefales desuden, at serumelektrolytter, f.eks. kalium, måles ved baseline og korrigeres, hvis værdien er unormal.

Særlige overvejelser

Risikofaktorer for hjertet

Behandling med delamanid må ikke påbegyndes hos patienter med følgende risikofaktorer, medmindre delamanids mulige fordel opvejer de potentielle risici. Sådanne patienter skal have meget hyppig EKG-overvågning under hele behandlingsperioden med delamanid.

- Kendt medfødt forlængelse af QTc-intervallet eller en eventuel klinisk tilstand, der vides at forlænge QTc-intervallet eller QTc > 500 ms.
- Symptomatisk hjertearytmi eller klinisk relevant bradykardi i anamnesen.
- Alle hjertesygdomme, der medfører disponering for arytmier, f.eks. svær hypertension, hypertrofi i venstre ventrikel (herunder hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjerterinsufficiens ledsaget af reduceret ejektionsfraktion i venstre ventrikel.
- Elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi, hypokalcæmi eller hypomagnesæmi.
- Indtagelse af medicin, der vides at forlænge QTc-intervallet, herunder (men ikke udelukkende):
 - Anti-arytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin, sotalol).
 - Neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller thioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle midler, herunder:
 - makrolider (f.eks. erythromycin, clarithromycin)
 - moxifloxacin, sparfloracin (se pkt. 4.4 vedrørende brug sammen med andre fluoroquinoloner)
 - bedaquilin
 - triazolsvampemidler
 - pentamidin
 - saquinavir
 - Visse ikke-sløvende antihistaminer (f.eks. terfanadin, astemizol, mizolastin).
 - Visse malariamidler med QT-forlængende potentiale (f.eks. halofantrin, quinin, chloroquin, artesunat/amodiaquin, dihydroartemisinin/piperaquin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, dephemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinca alkaloider, arseniktrioxid.

Hypoalbuminæmi

I et klinisk forsøg blev tilstedeværelsen af hypoalbuminæmi sat i forbindelse med øget risiko for forlængelse af QTc-intervallet hos patienter, der blev behandlet med delamanid. Delamanid er kontraindiceret for patienter med albumin < 2,8 g/dl (se pkt. 4.3). Patienter, der påbegynder delamanid

med serumalbumin < 3,4 mg/dl, eller som oplever et fald i serumalbumin til dette niveau under behandlingen, skal have hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administration af kraftige CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af delamanid og en kraftig CYP3A4-hæmmer (lopinavir/ritonavir) blev sat i forbindelse med 30 % højere eksponering for metabolitten DM-6705, der er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og en kraftig CYP3A4-hæmmer anses for nødvendig, anbefales det derfor, at der udføres hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Samtidig administration af delamanid og quinoloner

Alle QTcF-forlængelser over 60 ms blev sat i forbindelse med samtidig brug af fluoroquinoloner. Hvis samtidig administration derfor anses for uundgåelig for at sammensætte en tilstrækkelig behandling af MDR-TB, anbefales det at udføre hyppig overvågning af EKG under hele behandlingsperioden med delamanid.

Nedsat leverfunktion

Detyba anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data om brugen af delamanid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og dets brug anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Paradoksalt reaktion

Der er efter markedsføring af Detyba rapporteret om tilfælde af paradoksale reaktioner (klinisk eller radiologisk forværring af eksisterende læsioner eller udvikling af nye læsioner hos en patient, der tidligere har oplevet bedring med relevant antimykobakteriel behandling). Paradoksale reaktioner er ofte forbigående og bør ikke fejlfortolkes som manglende respons på behandling. Hvis der er mistanke om paradoksalt respons, anbefales det at fortsætte den planlagte kombinationsbehandling; symptomatisk behandling til dæmpning af den kraftige immunreaktion bør om nødvendigt iværksættes (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på delamanid

Cytokrom P450 3A4-inducerende stoffer

Kliniske interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner indicerede en reduceret eksponering for delamanid med indtil 45 % efter 15 dages samtidig administration af den stærke fremkalder af cytokrom P450 (CYP) 3A4 (rifampicin 300 mg dagligt) og delamanid (200 mg dagligt). Der blev ikke observeret klinisk relevant reduktion i eksponeringen for delamanid sammen med den svage fremkalder efavirenz ved administration af en dosis på 600 mg dagligt i 10 dage i kombination med delamanid 100 mg to gange dagligt.

Lægemidler mod hiv

I kliniske interaktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (100 mg to gange dagligt) og sammen med tenofovirdisoproxil (245 mg dagligt) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligt) i 14 dage og sammen med efavirenz i 10 dage (600 mg dagligt). Delamanid-eksponeringen forblev uændret (< 25 % forskel) sammen med hiv-lægemidlerne tenofovirdisoproxil og efavirenz, men øgedes en smule med den kombinationsmedicin mod hiv, der indeholder lopinavir/ritonavir.

Delamanids virkning på andre lægemidler

In vitro-forsøg har vist, at delamanid ikke hæmmer CYP450-isozymer.

In vitro-forsøg har vist, at delamanid og metabolitter ikke har nogen effekt på transportørerne MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP ved koncentrationer, der er ca. 5 til 20 gange større end C_{max} ved steady state. Men da koncentrationer i maven potentielt kan være meget højere end disse multipler af C_{max} , er det muligt, at delamanid kan have en virkning på disse transportører.

Tuberkulosemedicin

I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (200 mg dagligt) og sammen med rifampicin/isoniazid/pyrazinamid (300/720/1 800 mg dagligt) eller ethambutol (1 100 mg dagligt) i 15 dage. Eksponeringen for samtidig tuberkulosemedicin (rifampicin [R] / isoniazid [H] / pyrazinamid [Z]) blev ikke påvirket. Administration sammen med delamanid øgede signifikant steady state-plasmakoncentrationerne af ethambutol med ca. 25 %, den kliniske relevans er ukendt.

Hiv-medicin

I et klinisk lægemiddelinteraktionsforsøg hos raske forsøgspersoner blev delamanid administreret alene (100 mg to gange dagligt) og sammen med tenofovirdisoproxil (245 mg dagligt), lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligt) i 14 dage og sammen med efavirenz i 10 dage (600 mg dagligt). Delamanid givet i kombination med hiv-lægemidlerne tenofovirdisoproxil, lopinavir/ritonavir og efavirenz påvirkede ikke eksponeringen for disse lægemidler.

Lægemidler med potentiale til forlængelse af QTc

Forsigtighed skal udvises ved brug af delamanid hos patienter, der allerede modtager medicin, der sættes i forbindelse med QT-forlængelse (se pkt. 4.4). Samtidig administration af moxifloxacin og delamanid hos MDR-TB-patienter er ikke undersøgt. Moxifloxacin anbefales ikke til brug hos patienter, der behandles med delamanid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Deltyba havde ingen virkning på hanners og hunners fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Der findes ingen kliniske data vedrørende delamanids virkning på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af delamanid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Deltyba bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om delamanid/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at delamanid/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det anbefales, at kvinder ikke ammer under behandling med Deltyba.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Deltyba forventes at have en moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever bivirkninger med potentiel virkning på evnen til at udføre disse aktiviteter (f.eks. er hovedpine en meget almindelig bivirkning, og tremor er en almindelig bivirkning).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med delamanid + optimeret baggrundsbehandling (*Optimised Background Regimen*, herefter forkortet OBR) (dvs. forekomst > 10 %), er kvalme (32,9 %), opkastning (29,9 %), hovedpine (28,4 %), søvnforstyrrelser (28,2 %), svimmelhed (22,4 %), gastritis (15,9 %) og nedsat appetit (13,1 %).

Tabelopstilling med bivirkninger

Listen over bivirkninger og hyppigheder er baseret på resultaterne af 2 dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske forsøg og på spontane indberetninger. Bivirkningerne er anført efter MedDRA's systemorganklasse og foretrukket betegnelse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført under hyppighedskategorierne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjældent ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe præsenteres bivirkningerne efter faldende alvor.

Tabel: Bivirkninger ved delamanid

Systemorganklasse	Hyppighed meget almindelig	Hyppighed almindelig	Hyppighed ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt
Det endokrine system	-	Hypothyreose ^a	-	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	-	-	-
Psykiske forstyrrelser	Søvnforstyrrelser ^b	Psykotisk sygdom ^c Angst ^d Depression ^e Hallucinationer ^f	-	-
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine ^g	Hypoæstesi Tremor	Letargi	-
Hjerte	-	Atrioventrikulært blok grad 1 Ventrikulære ekstrasystoler Hjertebanken	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum	-	Halsirritation	-	-
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning Gastritis ^h	Dyspepsi	-	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	-	Muskelsvækkelse Muskelspasmer	-	-
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	-	Smerter i thorax	-	Paradoksalt reaktion
Undersøgelser	-	Forhøjet kortisol ⁱ Forlænget QT på ekg	-	-

Bivirkningstermer, der repræsenterer den samme medicinske hændelse eller tilstand, er samlet og rapporteret som en enkelt bivirkning i tabellen "Bivirkninger ved delamanid". Foretrukne termer, der

aktuelt rapporteres i de dobbeltblindede kliniske studier, og som er med til at beskrive den pågældende bivirkning, er angivet i parentes, jf. nedenfor:

- a. Hypotyreose (hypotyreose, primær hypotyreose)
- b. Søvnforstyrrelser (problemer med at falde i søvn eller med at sove, søvnforstyrrelser, mareridt)
- c. Psykotisk forstyrrelse (akut psykose, psykotisk forstyrrelse, reaktiv psykose, stofinduceret psykotisk forstyrrelse)
- d. Angst (angst, angstlidelse, generaliseret angst)
- e. Depression (tilpasningsforstyrrelse med nedtrykthed, nedtrykthed, depression, svær depression, blandet angst og depression, vedholdende depression, depressiv skizoaffektiv lidelse)
- f. Hallucination (hallucination, auditiv hallucination, visuel hallucination, taktil hallucination, blandede hallucinationer, hypnopomp hallucination, hypnagog hallucination)
- g. Hovedpine (ubehag i hovedet, hovedpine, migræne, sinushovedpine, spændingshovedpine, vaskulær hovedpine)
- h. Gastritis (kronisk gastritis, gastritis, erosiv gastritis)
- i. Forhøjet kortisol (Cushings syndrom, hyperadrenokorticisme, forhøjet kortisol)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

QT-intervalforlængelse på EKG

Hos patienter, der fik en samlet daglig dosis på 200 mg delamanid i fase 2- og fase 3-forsøgene, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede stigning i QTcF fra baseline hhv. 4,7-7,6 ms efter 1 måned og 5,3-12,1 ms efter 2 måneder. Forekomsten af et QTcF-interval > 500 ms var fra 0,6 % (1/161) til 2,1 % (7/341) hos de patienter, der fik en samlet daglig dosis på 200 mg delamanid, versus 0 % (0/160) til 1,2 % (2/170) hos de patienter, der fik placebo + OBR, mens forekomsten af en QTcF-ændring fra baseline > 60 ms var fra 3,1 % (5/161) til 10,3 % (35/341) hos de patienter, der fik en samlet daglig dosis på 200 mg delamanid, versus 0 % (0/160) til 7,1 % (12/170) hos de patienter, der fik placebo.

Hjertebanken

For patienter, der fik delamanid + OBR i fase 2- og 3-forsøgene, var hyppigheden 7,9 % (frekvenskategori almindelig) sammenlignet med 6,7 % hos patienter, der fik placebo + OBR.

Pædiatrisk population

Baseret på et studie (se pkt. 5.1) med 37 pædiatriske patienter i alderen 0 til 17 år forventes bivirkningerne hos børn at være af samme hyppighed, type og sværhedsgrad som hos voksne. Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af hallucinationer, især hos den pædiatriske population. Forekomsten af hallucinationer i kliniske studier var almindelig hos børn (5,4 %) og voksne (1 %).

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af mareridt, især hos den pædiatriske population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke observeret tilfælde af overdosering af delamanid i kliniske forsøg. Yderligere kliniske data viste imidlertid, at hos patienter, der modtog 200 mg to gange dagligt, dvs. i alt 400 mg delamanid pr. dag, svarer den generelle sikkerhedsprofil til den, man finder hos patienter, der modtager den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt. Nogle reaktioner blev dog observeret med større hyppighed, og graden af QT-forlængelse steg dosisrelateret. Behandling af overdosering bør omfatte omgående forholdsregler for at fjerne delamanid fra mavetarmkanalen og støttende behandling efter behov. Hyppig EKG-overvågning bør udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimycobacterica, Andre stoffer til behandling af tuberculose, ATC-kode: J04AK06.

Virkningsmekanisme

Delamanids farmakologiske virkningsmekanisme hæmmer mykobakteriernes cellevægssyntese, syntesen af methoxy-mycol- og keto-mycolsyre. Delamanids identificerede metabolitter viser ikke antimykobakteriel aktivitet.

Aktivitet mod specifikke patogener

Delamanid har ingen *in vitro*-aktivitet over for andre bakterielle arter end mykobakterier.

Resistens

Mutation i ét ud af de 5 coenzym F420-gener foreslås som mekanismen for mykobakteriers resistens over for delamanid. For mykobakterier svarer *in vitro*-hyppighederne for spontan resistens over for delamanid til dem, der findes for isoniazid, og er højere end for rifampicin. Resistens over for delamanid er dokumenteret under behandling (se pkt. 4.4). Delamanid udviser ikke krydsresistens med nogen aktuelt anvendte lægemidler mod tuberculose, på nær pretomanid. *In vitro*-studier har påvist krydsresistens med pretomanid. Dette skyldes sandsynligvis, at delamanid og pretomanid aktiveres via den samme mekanisme.

Fortolkningskriterier for følsomhedstest

Når 7H11-agarmedie anvendes til test af lægemiddelfølsomhed, er den anbefalede epidemiologiske cut-off-værdi (ECOFF) og fortolkningskriterierne for følsomhedstest for delamanid som følger:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinisk breakpoint: $S \leq 0,016 \text{ mg/l}$; $R > 0,016 \text{ mg/l}$

S = følsom; R = resistent

Data fra kliniske forsøg

Delamanid er blevet undersøgt i to dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg vedrørende behandling af multiresistent tuberculose (MDR-TB). Analyserne af sputumkultur-konvertering (SCC) blev gennemført på grundlag af den modificerede *intent-to-treat*-population, der omfattede patienter, som havde positive kulturer ved baseline, og isolatet var resistent over for både isoniazid og rifampicin, dvs. de havde MDR-TB.

I det første forsøg (forsøg 204) opnåede 64/141 (45,4 %) patienter, der var randomiseret til at få 100 mg delamanid to gange dagligt + OBR, og 37/125 (29,6 %) patienter, der var randomiseret til at få placebo + OBR, to måneders sputumkultur-konvertering (SCC) (dvs. fra vækst af *Mycobacterium tuberculosis* til ingen vækst i løbet af de første 2 måneder og fastholdelse i 1 måned mere) ($p = 0,0083$). Tiden til SCC for den gruppe, der var randomiseret til 100 mg to gange dagligt, var også kortere end for den gruppe, der var randomiseret til placebo + OBR ($p = 0,0056$).

I det andet forsøg (forsøg 213) blev delamanid administreret oralt i en dosis på 100 mg to gange dagligt som tillægsbehandling til OBR i to måneder efterfulgt af en dosis på 200 mg én gang dagligt i fire måneder. Den mediane tid til SCC var 51 dage i delamanid+OBR-gruppen sammenholdt med 57 dage i placebo+OBR-gruppen ($p = 0,0562$ ved brug af den stratificerede, modificerede Peto-Peto-modifikation af Gehan/Wilcoxon-rangsumstesten). Andelen af patienter, der opnåede SCC

(sputumkultur-konvertering) efter den 6 måneder lange behandlingsperiode, var 87,6 % (198/226) i delamanid+OBR-gruppen sammenholdt med 86,1 % (87/101) i placebo+OBR-gruppen ($p = 0,7131$). Alle manglende kulturer op til tidspunktet for SCC blev betragtet som positive kulturer i den primære analyse. To følsomhedsanalyser blev gennemført (en *last-observation-carried-forward*-analyse (LOCF) og en *bookending*-analyse (som krævede, at både tidligere og efterfølgende kulturer var observerede negative kulturer for at kunne betragte et resultat som negativt; ellers blev resultatet betragtet som positivt). Begge viste en 13 dage kortere median tid til SCC i delamanid+OBR-gruppen ($p = 0,0281$ for LOCF og $p = 0,0052$ for *bookending*).

Resistens over for delamanid (defineret som $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) er observeret ved baseline hos 2 ud af 316 patienter i forsøg 204 og 2 ud af 511 patienter i forsøg 213 (4 ud af 827 patienter [0,48 %]). Resistens over for delamanid opstod hos 4 ud af 341 patienter (1,2 %), der var randomiseret til at få delamanid i 6 måneder i forsøg 213. Disse fire patienter fik kun to andre lægemidler i tillæg til delamanid.

Pædiatrisk population

Delamanids farmakokinetik, sikkerhed og virkning i kombination med et baggrundsregime (BR) blev vurderet i studie 242-12 -232 (10 dage, farmakokinetik) efterfulgt af studie -233 (farmakokinetik, virkning og sikkerhed), begge åbne enkeltgruppeforsøg, som omfattede 37 patienter med en median alder på 4,55 år (0,78-17,6 år), 25 (67,6 %) var asiater, og 19 (51,4 %) var kvinder.

Pædiatriske patienter blev inddelt i fire grupper:

Gruppe 1: 12-17 år (7 patienter), gruppe 2: 6-11 år (6 patienter), gruppe 3: 3-5 år (12 patienter) og gruppe 4: 0-2 år (12 patienter). Den gennemsnitlige legemsvægt ved baseline for alle forsøgspersoner var 19,5 kg, og i gruppe 1, 2, 3, og 4 var den hhv. 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg og 10,3 kg.

Patienterne havde bekræftet eller sandsynlig MDR-TB-infektion og skulle gennemføre 26 ugers behandling med delamanid + OBR efterfulgt af OBR alene i overensstemmelse med WHO's anbefalinger. Patienter i gruppe 1 og 2 fik filmovertukne tabletter. Delamanid-dosen var i gruppe 1 100 mg to gange dagligt, i gruppe 2 50 mg to gange dagligt. De administrerede doser var højere end den aktuelt anbefalede vægtbaserede dosering hos den pædiatriske population. Patienter i gruppe 3 og 4 fik dispergible tabletter. Denne pædiatriske formulering er ikke bioækvivalent med de filmovertukne tabletter. Patienter i gruppe 3 fik 25 mg to gange dagligt, og patienter i gruppe 4 fik doser mellem 10 mg to gange dagligt og 5 mg én gang dagligt, baseret på legemsvægt. De administrerede doser i gruppe 4 var under den aktuelt anbefalede vægtbaserede dosering hos den pædiatriske population.

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra de 2 pædiatriske studier for at bestemme de doser hos pædiatriske forsøgspersoner, der vil medføre en delamanid-eksponering svarende til den, der ses hos voksne forsøgspersoner med MDR-TB. Data for børn med en legemsvægt på under 10 kg var for begrænsede til at bestemme doser for denne patientpopulation.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oral biotilgængelighed for delamanid forbedres, når lægemidlet administreres med et standardmåltid, ca. 2,7 gange sammenlignet med fastende tilstand. De højeste plasmakoncentrationer nås ca. 5 timer efter administration, uanset om administrationen sker i forbindelse med indtagelse af mad eller ej.

Fordeling

Delamanid binder i høj grad til alle plasmaproteiner med en binding til samlede proteiner på $\geq 99,5\%$. Delamanid har et stort tilsyneladende distributionsvolumen (V_z/F på 2 100 l).

Biotransformation

Delamanid metaboliseres primært i plasma ved albumin og i mindre udstrækning ved CYP3A4. Delamanids fuldstændige metaboliske profil er endnu ikke klarlagt, og der er mulighed for lægemiddelinteraktion med andre samtidigt administrerede lægemidler, dersom der opdages signifikante ukendte metabolitter. De identificerede metabolitter viser ikke antimykobakteriel aktivitet, men nogle bidrager til QTc-forlængelse, især DM-6705. De identificerede metabolitters koncentrationer stiger progressivt til steady state efter 6 til 10 uger.

Elimination

Delamanid forsvinder fra plasma med $t_{1/2}$ på 30 til 38 timer. Delamanid udskilles ikke i urin.

Linearitet/non-linearitet

Delamanids plasmaeksposering stiger mindre end proportionalt med stigende dosis.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Ved behandling med de anbefalede delamanid-doser til voksne og børn med en legemsvægt på mindst 10 kg (se pkt. 4.2) sås samme plasmaeksposering som hos voksne.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Mindre end 5 % af en oral dosis delamanid udskilles i urinen. Let nedsat nyrefunktion (50 ml/min. $< Cr_{CLN} < 80$ ml/min.) ser ikke ud til at påvirke delamanid-eksponeringen. Der kræves derfor ingen dosisjustering for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Det vides ikke, om delamanid og metabolitter fjernes signifikant ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Delamanid anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Ingen patienter på ≥ 65 år deltog i de kliniske forsøg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier for genotoksicitet og karcinogent potentiale. Delamanid og/eller dets metabolitter har potentiale til at påvirke hjerterepolarisering via blokering af hERG-kaliumkanaler. Hos hunde blev der observeret skummende makrofager i lymfevævet i forskellige organer under toksicitetsstudier med gentagne doser. Dette var delvist reversibelt; den kliniske relevans af dette fund er ukendt. Toksicitetsstudier med gentagne doser hos kaniner viste en hæmmende effekt for delamanid og/eller dets metabolitter på vitamin K-afhængig blodkoagulation. I reproduktionsstudier hos kaniner blev der observeret embryoføtal toksicitet ved maternelt giftige doser. Farmakokinetiske data hos dyr har vist udskillelse af delamanid/metabolitter i modermælk. Hos diende rotter var C_{max} for delamanid i modermælk 4 gange højere end værdien i blodet. I toksicitetsforsøg hos juvenile rotter var alle delamanid-relaterede fund konsistente med fundene hos voksne dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellosephthalat
Povidon (K-25)
all-rac- α -tocopherol
Mannitol
Crospovidon
Sukralose
Kiselsyre, kollidial hydreret
Cherry micron OT-22685
Kalciumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblister:
48 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28 april 2014
Dato for seneste fornyelse: 24 marts 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside www.ema.europa.eu.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
 FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
 GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i artikel 9 i forordning (EF) nr. 507/2006, og i overensstemmelse hermed skal indehaveren af markedsføringstilladelse (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal med henblik på yderligere at undersøge brugen af og sikkerheden ved delamanid i forskellige kombinationsbehandlinger indsende resultaterne af endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB)-studiet, der er et randomiseret, kontrolleret fase III-studie hos voksne og unge med multiresistent tuberkulose, som gennemføres af Læger Uden Grænser, herunder en ekstra analyse af dataene med fokus på evaluering af delamanid på grundlag af en aftalt statistisk analyseplan.	2. kvartal 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter
delamanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg delamanid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

48 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Deltýba 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister (Alu/Alu)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter
delamanid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

OTSUKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL BLISTERPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delytba 25 mg dispergible tabletter
delamanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder 25 mg delamanid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

48 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/875/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Detyba 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister (Alu/Alu)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Delyba 25 mg dispergible tabletter
delamanid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

OTSUKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Deltyba 50 mg filmoovertrukne tabletter delamanid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deltyba
3. Sådan skal du tage Deltyba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Deltyba indeholder det aktive stof delamanid, et antibiotikum til behandling af tuberkulose i lungerne på grund af bakterier, der ikke dræbes af de fleste almindeligt anvendte antibiotika, der bruges til at behandle tuberkulose.

Det skal altid tages sammen med andre lægemidler til behandling af tuberkulose.

Deltyba anvendes til voksne, unge, børn og spædbørn med en legemsvægt på mindst 10 kg.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deltyba

Brug ikke Deltyba

- hvis du er allergisk over for delamanid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Deltyba (angivet i pkt. 6).
- hvis du har meget lave niveauer af albumin i blodet.
- hvis du tager medicin, der kraftigt øger aktiviteten af et bestemt leverenzym, der kaldes "CYP450 3A4" (f.eks. carbamazepin [der anvendes til behandling af epilepsi og forebyggelse af krampeanfald]).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Deltyba.

Før du begynder at tage Deltyba, og under behandlingen vil din læge måske kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet ved hjælp af en EKG-maskine (elektrokardiogram) (en elektrisk registrering af hjertet). Din læge vil måske også tage en blodprøve for at kontrollere koncentrationen af visse mineraler og proteiner, der er vigtige for dit hjertes funktion.

Fortæl det til din læge, hvis du har én af følgende tilstande:

- hvis du har et reduceret indhold af albumin, kalium, magnesium eller calcium i blodet.

- hvis du har fået at vide, at du har et hjerteproblem, f.eks. langsom hjerterytme (bradykardi), eller hvis du tidligere har haft hjerteanfald (myokardieinfarkt).
- hvis du har en sygdom, der hedder medfødt langt QT-syndrom, eller har en alvorlig hjertelidelse eller problemer med hjerterytmen.
- hvis du har lever- eller svær nyresygdom.

Under behandling med dette lægemiddel skal du straks underrette lægen:

- hvis du oplever tilbagevenden eller forværring af symptomer på tuberkulose (se pkt. 4. Bivirkninger).

Børn og unge

Detyba er ikke egnet til børn med en legemsvægt på under 10 kg, fordi der ikke er tilstrækkelige data for disse patienter til at bestemme den korrekte dosering.

Brug af andre lægemidler sammen med Detyba

Fortæl lægen:

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du tager medicin til behandling af unormal hjerterytme (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin, sotalol).
- hvis du tager medicin til behandling af psykoser (f.eks. phenothiaziner, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller thioridazin) eller depression.
- hvis du tager visse antimikrobielle lægemidler (f.eks. erytromycin, claritromycin, moxifloxacin, sparfloracin, bedaquilin eller pentamidin).
- hvis du tager svampemidler på basis af triazol (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- hvis du tager visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- hvis du tager visse lægemidler mod malaria (f.eks. halofantrin, quinin, chloroquin, artesunat/amodiaquin, dihydroartemisinin/piperaquin).
- hvis du tager et eller flere af følgende midler: cisaprid (anvendes til at behandle mavesygdomme), droperidol (bruges mod opkastning og migræne), domperidon (bruges mod kvalme og opkastning), diphemanil (bruges til behandling af mavesygdomme eller kraftig sveddannelse), probucol (sænker kolesterolindholdet i blodet), levomethadyl eller methadon (bruges til behandling af afhængighed af opiater), vincaalkaloider (kræftmedicin), eller arsenetrioxid (bruges til behandling af visse typer leukæmi).
- hvis du tager hiv-medicin, der indeholder lopinavir/ritonavir eller saquinavir.

Du kan være mere udsat for farlige ændringer af hjerterytmen.

Graviditet og amning

Detyba kan eventuelt skade et ufødt barn. Det anbefales normalt ikke til brug under graviditet.

Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Din læge vil afveje fordelene for dig med risikoen for dit barn ved at tage Detyba, mens du er gravid.

Det vides ikke, om delamanid udskilles i modermælken hos mennesker. Amning anbefales ikke under behandling med Detyba.

Trafik og arbejdssikkerhed

Detyba forventes at have en moderat indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du oplever bivirkninger, der kan påvirke din koncentrations- og reaktionsevne, så undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Detyba 50 mg filmovertrukne tabletter indeholder laktosemonohydrat

Hvis din læge har fortalt dig, at du lider af intolerans over for visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Detyba

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er som følger i henhold til lægens anvisninger:

Voksne, unge og børn med en legemsvægt på 50 kg eller derover: to 50 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt (morgen og aften) i 24 uger.

Børn med en legemsvægt på 30 kg eller derover og under 50 kg: én 50 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt i 24 uger.

For børn med en legemsvægt på under 30 kg, se indlægssedlen for Delyba 25 mg dispergible tabletter.

Din læge kan beslutte at ordinere de filmovertrukne 50 mg-tabletter i længere tid end 24 uger.

De filmovertrukne tabletter skal tages under eller lige efter et måltid. Tabletterne sluges og indtages med vand.

Hvis du har taget for meget Delyba

Kontakt lægen eller det lokale hospital, hvis du har taget flere tabletter end din ordinerede dosis.

Husk at medbringe pakningen, så det er tydeligt, hvilket lægemiddel du har taget.

Hvis du har glemt at tage Delyba

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart, du husker det. Men hvis det næsten er tid til at tage den næste dosis, så spring den manglende dosis over.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Delyba

Stop ikke med at tage tabletterne, medmindre din læge giver dig besked på det. Hvis du stopper for tidligt med at tage tabletterne, kan bakterierne komme sig og blive resistente over for delamanid.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, der indberettes som meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) i kliniske studier med Delyba:

- Nedsat appetit
- Søvnforstyrrelser, herunder mareridt*
- Svimmelhed
- Kvalme
- Hovedpine
- Irriteret mave (gastritis)
- Opkastning

*De fleste tilfælde blev rapporteret hos børn.

Bivirkninger, der indberettes som almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) i kliniske forsøg med Delyba:

- Brystsmerter
- Fald i skjoldbruskkirtlens aktivitet (hypothyreose)
- Unormal hjerterytme, der kan medføre tilbøjelighed til besvimelse, svimmelhed og hjertebanken (forlænget QT på ekg)

- Depression
- Angst
- Hallucinationer (hvor man ser, hører eller føler ting, der ikke er der)*
- Hjerterytmeforstyrrelse (atrioventrikulært blok grad 1)
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Uregelmæssigt hjerteslag (ventrikulære ekstrasystoler)
- Muskelsvaghed
- Muskelspasmer
- Følelsesløshed, nedsat følelse i hænder og/eller fødder (hypoæstesi)
- Hjerterbanken (palpitationer)
- Forhøjet kortisol i blodet
- Skælven, ofte i hænderne (tremor)
- Tegn på psykose: manglende kontakt med virkeligheden, hvor man hører stemmer eller ser ting, der ikke er der
- Halsirritation

*De fleste tilfælde blev rapporteret hos børn.

Bivirkninger, der indberettes som ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) i kliniske forsøg med Delyba:

- Manglende energi (letargi)

Andre bivirkninger, der er rapporteret ved brug af Delyba: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Paradoksale reaktioner (symptomer på tuberkulose kan vende tilbage, eller nye symptomer kan opstå, efter indledende bedring under behandling)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, der ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisteren efter "EXP:". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter indeholder

- Én filmovertrukket tablet indeholder 50 mg af det aktive stof delamanid.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellosephthalat, povidon, all-rac- α -tocopherol, mikrokrySTALLINSK cellulose, natriumstivelsesglykolat, carmellosecalcium, kolloidal hydreret kiselsyre, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, makrogol 8000, titaniumdioxid, talkum, jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Deltyba 50 mg filmovertukne tabletter er runde og gule.

Deltyba leveres i pakninger med 48 filmovertukne tabletter i aluminium/aluminium blisterpakninger.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <[MM/ÅÅÅÅ]>.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til patienten

Deltyba 25 mg dispergible tabletter delamanid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deltyba
3. Sådan skal du tage Deltyba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Deltyba indeholder det aktive stof delamanid, et antibiotikum til behandling af tuberkulose i lungerne på grund af bakterier, der ikke dræbes af de fleste almindeligt anvendte antibiotika, der bruges til at behandle tuberkulose.

Det skal altid tages sammen med andre lægemidler til behandling af tuberkulose.

Deltyba anvendes til voksne, unge, børn og spædbørn med en legemsvægt på mindst 10 kg.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deltyba

Brug ikke Deltyba

- hvis du er allergisk over for delamanid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Deltyba (angivet i pkt. 6).
- hvis du har meget lave niveauer af albumin i blodet.
- hvis du tager medicin, der kraftigt øger aktiviteten af et bestemt leverenzym, der kaldes "CYP450 3A4" (f.eks. carbamazepin [der anvendes til behandling af epilepsi og forebyggelse af krampeanfald]).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Deltyba.

Før du begynder at tage Deltyba, og under behandlingen vil din læge måske kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet ved hjælp af en EKG-maskine (elektrokardiogram) (en elektrisk registrering af hjertet). Din læge vil måske også tage en blodprøve for at kontrollere koncentrationen af visse mineraler og proteiner, der er vigtige for dit hjertes funktion.

Fortæl det til din læge, hvis du har én af følgende tilstande:

- hvis du har et reduceret indhold af albumin, kalium, magnesium eller calcium i blodet.

- hvis du har fået at vide, at du har et hjerteproblem, f.eks. langsom hjerterytme (bradykardi), eller hvis du tidligere har haft hjerteanfald (myokardieinfarkt).
- hvis du har en sygdom, der hedder medfødt langt QT-syndrom, eller har en alvorlig hjertelidelse eller problemer med hjerterytmen.
- hvis du har lever- eller svær nyresygdom.

Under behandling med dette lægemiddel skal du straks underrette lægen:

- hvis du oplever tilbagevenden eller forværring af symptomer på tuberkulose (se pkt. 4. Bivirkninger).

Børn og unge

Detyba er ikke egnet til børn med en legemsvægt på under 10 kg, fordi der ikke er tilstrækkelige data for disse patienter til at bestemme den korrekte dosering.

Brug af andre lægemidler sammen med Detyba

Fortæl lægen:

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du tager medicin til behandling af unormal hjerterytme (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin, sotalol).
- hvis du tager medicin til behandling af psykoser (f.eks. phenothiaziner, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller thioridazin) eller depression.
- hvis du tager visse antimikrobielle lægemidler (f.eks. erytromycin, claritromycin, moxifloxacin, sparfloxacin, bedaquilin eller pentamidin).
- hvis du tager svampemidler på basis af triazol (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- hvis du tager visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
- hvis du tager visse lægemidler mod malaria (f.eks. halofantrin, quinin, chloroquin, artesunat/amodiaquin, dihydroartemisinin/piperaquin).
- hvis du tager et eller flere af følgende midler: cisaprid (anvendes til at behandle mavesygdomme), droperidol (bruges mod opkastning og migræne), domperidon (bruges mod kvalme og opkastning), diphemanil (bruges til behandling af mavesygdomme eller kraftig sveddannelse), probucol (sænker kolesterolindholdet i blodet), levomethadyl eller methadon (bruges til behandling af afhængighed af opiater), vincaalkaloider (kræftmedicin), eller arsentrioxid (bruges til behandling af visse typer leukæmi).
- hvis du tager hiv-medicin, der indeholder lopinavir/ritonavir eller saquinavir.

Du kan være mere udsat for farlige ændringer af hjerterytmen.

Graviditet og amning

Detyba kan eventuelt skade et ufødt barn. Det anbefales normalt ikke til brug under graviditet.

Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Din læge vil afveje fordelene for dig med risikoen for dit barn ved at tage Detyba, mens du er gravid.

Det vides ikke, om delamanid udskilles i modermælken hos mennesker. Amning anbefales ikke under behandling med Detyba.

Trafik og arbejdssikkerhed

Detyba forventes at have en moderat indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du oplever bivirkninger, der kan påvirke din koncentrations- og reaktionsevne, så undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Detyba

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er som følger i henhold til lægens anvisninger:

Børn med en legemsvægt på 20 kg eller derover og under 30 kg: to 25 mg dispergible tabletter om morgenen og én 25 mg dispergibel tablet om aftenen i 24 uger.

For børn med en legemsvægt på 10 kg eller derover og under 20 kg: én 25 mg dispergibel tablet om morgenen og én 25 mg dispergibel tablet om aftenen i 24 uger.

For børn med en legemsvægt på 30 kg eller derover, se indlægssedlen for Delyba 50 mg filmovertrukne tabletter.

De dispergible tabletter skal tages under eller lige efter et måltid.

Kom den eller de 25 mg dispergible tabletter i et glas eller en kop. Hæld 10 til 15 ml vand pr. tablet i koppen eller glasset. Vent, indtil den eller de 25 mg dispergible tabletter er helt opløst (ca. 30 sekunder), og drej forsigtigt glasset/koppen rundt for at opnå en ensartet suspension. Den hvidlige suspension, der opnås, skal indtages med det samme. Derefter skal der tilsættes yderligere 10 til 15 ml vand pr. 25 mg dispergibel tablet i glasset eller koppen, som drejes forsigtigt rundt for at sikre, at eventuelt resterende suspension er opløst; denne suspension skal også indtages med det samme.

Hvis du har taget for meget Delyba

Kontakt lægen eller det lokale hospital, hvis du har taget flere tabletter end din ordinerede dosis. Husk at medbringe pakningen, så det er tydeligt, hvilket lægemiddel du har taget.

Hvis du har glemt at tage Delyba

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart, du husker det. Men hvis det næsten er tid til at tage den næste dosis, så spring den manglende dosis over.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Delyba

Stop ikke med at tage tabletterne, medmindre din læge giver dig besked på det. Hvis du stopper for tidligt med at tage tabletterne, kan bakterierne komme sig og blive resistente over for delamanid.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, der indberettes som meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) i kliniske studier med Delyba:

Nedsat appetit

- Søvnforstyrrelser, herunder mareridt*
- Svimmelhed
- Kvalme
- Hovedpine
- Irriteret mave (gastritis)
- Opkastning

*De fleste tilfælde blev rapporteret hos børn.

Bivirkninger, der indberettes som almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) i kliniske forsøg med Delyba:

- Brystsmerter
- Fald i skjoldbruskkirtlens aktivitet (hypothyreose)
- Unormal hjerterytme, der kan medføre tilbøjelighed til besvimelse, svimmelhed og hjertebanken (forlænget QT på ekg)

- Depression
- Angst
- Hallucinationer (hvor man ser, hører eller føler ting, der ikke er der)*
- Hjerterytmeforstyrrelse (atrioventrikulært blok grad 1)
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Uregelmæssigt hjerteslag (ventrikulære ekstrasystoler)
- Muskelsvaghed
- Muskelspasmer
- Følelsesløshed, nedsat følelse i hænder og/eller fødder (hypoæstesi)
- Hjerterbanken (palpitationer)
- Forhøjet kortisol i blodet
- Skælven, ofte i hænderne (tremor)
- Tegn på psykose: manglende kontakt med virkeligheden, hvor man hører stemmer eller ser ting, der ikke er der
- Halsirritation

*De fleste tilfælde blev rapporteret hos børn.

Bivirkninger, der indberettes som ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) i kliniske forsøg med Delyba:

- Manglende energi (letargi)

Andre bivirkninger, der er rapporteret ved brug af Delyba: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Paradoksale reaktioner (symptomer på tuberkulose kan vende tilbage, eller nye symptomer kan opstå, efter indledende bedring under behandling)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, der ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisteren efter "EXP:". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt og lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Delyba 25 mg dispergible tabletter indeholder

- Én dispergibel tablet indeholder 25 mg af det aktive stof delamanid.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellosephthalat, povidon, all-rac- α -tocopherol, mannitol, crospovidon, sukralose, kolloidal hydreret kiselsyre, cherry micron OT-22685, kalciumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Deltyba 25 mg dispergible tabletter er runde og hvide til offwhite.

Deltyba leveres i pakninger med 48 dispergible tabletter i aluminium/aluminium blisterpakninger.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Tyskland

Tlf.: +49 (0)89 206020 500

Fremstiller:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BE

Otsuka Novel Products GmbH

Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

BG

Otsuka Novel Products GmbH

Тел.: +49 (0)89 206020 500

CZ

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

DK

Otsuka Novel Products GmbH

Tlf.: +49 (0)89 206020 500

DE

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

EE

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

EL

Otsuka Novel Products GmbH

Τηλ: +49 (0)89 206020 500

ES

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

FR

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

LT

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

LU

Otsuka Novel Products GmbH

Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

HU

Otsuka Novel Products GmbH

Tel.: +49 (0)89 206020 500

MT

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

NL

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

NO

Otsuka Novel Products GmbH

Tlf: +49 (0)89 206020 500

AT

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

PL

Otsuka Novel Products GmbH

Tel.: +49 (0)89 206020 500

PT

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

HR

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

IE

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

IS

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

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.