

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deltyba 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg delamanid.

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, gele, filmomhulde tablet met een diameter van 11,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Deltyba is geïndiceerd voor gebruik als onderdeel van een geschikt combinatieschema voor pulmonale multimedicijnresistente tuberculose (MDR-TB) bij volwassenen, adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 30 kg wanneer een effectief behandelingsschema niet op een andere manier kan worden samengesteld om redenen van resistentie of verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor het verantwoorde gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met delamanid moet worden ingesteld en opgevolgd door een arts die ervaren is in de behandeling van multimedicijnresistente *Mycobacterium tuberculosis*.

Delamanid moet altijd worden toegediend als onderdeel van een geschikt combinatieschema voor de behandeling van multimedicijnresistente tuberculose (MDR-TB) (zie rubriek 4.4 en 5.1). Behandeling met een geschikt combinatieschema moet worden voortgezet na voltooiing van de 24 weken durende behandelingsperiode met delamanid, in overeenstemming met de WHO-richtlijnen.

Aanbevolen wordt dat delamanid wordt toegediend middels directe observatietherapie (DOT).

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 100 mg tweemaal daags gedurende 24 weken.

Pediatri sche patiënten

Adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht van

- 50 kg of meer: de aanbevolen dosering is tweemaal daags 100 mg gedurende 24 weken.
- 30 kg of meer en minder dan 50 kg: de aanbevolen dosering is tweemaal daags 50 mg gedurende 24 weken.

De veiligheid en werkzaamheid van delamanid bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij ouderen.

Nierfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over het gebruik van delamanid bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en het gebruik ervan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Delamanid wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Delamanid dient met voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Serumalbumine < 2,8 g/dl (zie rubriek 4.4 met betrekking tot het gebruik bij patiënten met serumalbumine \geq 2,8 g/dl).
- Gebruik van geneesmiddelen die krachtige CYP3A4-inductoren zijn (bijvoorbeeld carbamazepine).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen gegevens over de behandeling met delamanid langer dan 24 opeenvolgende weken.

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van delamanid voor de behandeling van

- extrapulmonale tuberculose (bijvoorbeeld centraal zenuwstelsel, bot)
- infecties ten gevolge van andere mycobacteriële species dan die van het *M. tuberculosis*-complex
- latente infectie met *M. tuberculosis*

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van delamanid als onderdeel van combinatieschema's die worden gebruikt voor de behandeling van geneesmiddelgevoelige *M. tuberculosis*.

Resistentie tegen delamanid

Delamanid mag uitsluitend in een geschikt combinatieschema worden gebruikt voor de behandeling van MDR-TB, zoals aanbevolen door de WHO, ter preventie van de ontwikkeling van resistentie tegen delamanid.

Verlenging van het QT-interval

QT-verlenging is waargenomen bij patiënten die met delamanid werden behandeld. Deze verlenging neemt na verloop van tijd langzaam toe in de eerste 6 tot 10 weken van de behandeling en blijft daarna stabiel.

QTc-verlenging hangt nauw samen met de belangrijkste metaboliet van delamanid, DM-6705.

Plasma-albumine en CYP3A4 reguleren respectievelijk de vorming en het metabolisme van DM-6705 (zie hieronder bij Speciale overwegingen).

Algemene aanbevelingen

Het wordt aanbevolen electrocardiogrammen (ecg's) uit te voeren voordat een behandeling wordt ingesteld en daarna maandelijks gedurende de gehele behandelingskuur met delamanid. Als een QTcF-interval van > 500 msec wordt waargenomen vóór de eerste dosis delamanid of tijdens de behandeling met delamanid, mag de behandeling met delamanid niet worden ingesteld of moet de behandeling met delamanid worden stopgezet. Als het QTc-interval langer dan 450/470 msec duurt bij mannelijke/vrouwelijke patiënten tijdens een behandeling met delamanid, moeten deze patiënten vaker een ecg-controle ondergaan. Het wordt ook aanbevolen om bij aanvang de elektrolytenwaarden, bijv. kalium, te bepalen in serum en die te corrigeren als de waarden afwijken.

Speciale overwegingen

Risicofactoren voor het hart

Behandeling met delamanid mag niet worden ingesteld bij patiënten met de volgende risicofactoren, tenzij geacht wordt dat het mogelijke voordeel van delamanid opweegt tegen de potentiële risico's. Dergelijke patiënten moeten zeer regelmatig een ecg-controle ondergaan tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

- Bekende aangeboren verlenging van het QTc-interval of een klinische aandoening waarvan bekend is dat die het QTc-interval verlengt of QTc > 500 msec.
- Voorgeschiedenis van symptomatische hartaritmieën of met klinisch relevante bradycardie.
- Hartaandoeningen met een risico op aritmie, zoals ernstige hypertensie, hypertrofie van het linkerventrikel (met inbegrip van hypertrofe cardiomyopathie) of congestief hartfalen, gepaard gaand met een verminderde ejectiefractie van het linkerventrikel.
- Een verstoorde elektrolytenbalans, voornamelijk hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie.
- Inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen. Deze omvatten (maar zijn niet beperkt tot):
 - Antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, kinidine, hydrokinidine, sotalol).
 - Neuroleptica (bijvoorbeeld fenothiazines, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine), antidepressiva.
 - Bepaalde antimicrobiële middelen, waaronder:
 - macroliden (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (zie rubriek 4.4 met betrekking tot het gebruik met andere fluorchinolonen)
 - bedaquiline
 - antifungale middelen van het type triazol
 - pentamidine
 - saquinavir
 - Bepaalde niet-sederende antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine, astemizol, mizolastine).
 - Bepaalde middelen tegen malaria die het QT-interval kunnen verlengen (bijvoorbeeld halofantrine, kinine, chloroquine, artesunaat/amodiaquine, dihydroartemisinine/piperaquine).
 - Cisapride, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinca-alkaloïden, arseentrioxide.

Hypoalbuminemie

In een klinisch onderzoek ging de aanwezigheid van hypoalbuminemie gepaard met een groter risico op verlenging van het QTc-interval bij patiënten behandeld met delamanid. Delamanid is gecontra-indiceerd bij patiënten met albumine < 2,8 g/dl (zie rubriek 4.3). Patiënten die starten met delamanid bij een serumalbumine van < 3,4 g/dl hebben of die tijdens de behandeling een plotse daling van serumalbumine hebben binnen dit bereik, moeten zeer veelvuldig ecg-controles ondergaan tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van delamanid met een krachtige CYP3A4-remmer (lopinavir/ritonavir) ging gepaard met een 30% grotere blootstelling aan de metaboliet DM-6705, die gepaard ging met een verlenging van het QTc-interval.

Indien gelijktijdige toediening van delamanid met een krachtige CYP3A4-remmer noodzakelijk wordt geacht, wordt bijgevolg aanbevolen dat zeer veelvuldige ecg-controle plaatsvindt tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

Gelijktijdige toediening van delamanid met chinolonen

Alle QTcF-verlengingen van meer dan 60 ms werden geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van fluorchinolonen. Indien gelijktijdige toediening onvermijdbaar wordt geacht om een geschikt behandelingsschema samen te stellen voor MDR-TB, wordt bijgevolg aanbevolen dat er zeer veelvuldige ecg-controle plaatsvindt tijdens de volledige behandelingsperiode met delamanid.

Leverfunctiestoornis

Delyba wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Biotransformatie en eliminatie

Het volledige metabole profiel van delamanid in de mens is nog niet duidelijk (zie rubriek 4.5 en 5.2). Daarom kan de kans op geneesmiddel-geneesmiddel-interacties die klinisch significant zijn en die kunnen optreden met delamanid alsook de mogelijke gevolgen, met inbegrip van het totale effect op het QTc-interval, niet op betrouwbare wijze worden voorspeld.

Hulpstoffen

Delyba filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het volledige metabole profiel en de wijze van eliminatie van delamanid zijn nog niet duidelijk (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Effecten van andere geneesmiddelen op Delyba

Cytochroom P450 3A4-inductoren

Klinische geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoeken bij gezonde proefpersonen duiden op een verminderde blootstelling aan delamanid, tot maximaal 45% na 15 dagen van gelijktijdige toediening van de krachtige inductor van cytochroom P450 (CYP) 3A4 (300 mg rifampicine per dag) met delamanid (200 mg per dag). Er is geen klinisch relevante vermindering van blootstelling aan delamanid waargenomen met de zwakke inductor efavirenz bij toediening van een dosis van 600 mg per dag gedurende 10 dagen in combinatie met 100 mg delamanid tweemaal daags.

Anti-hiv-geneesmiddelen

In klinische geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoeken bij gezonde proefpersonen werd delamanid alleen toegediend (100 mg tweemaal daags) en in combinatie met tenofoviridisoproxil (245 mg per dag) of lopinavir/ritonavir (400/100 mg per dag) gedurende 14 dagen en in combinatie met efavirenz gedurende 10 dagen (600 mg per dag). Blootstelling aan delamanid veranderde niet (een verschil van minder dan 25%) met de anti-hiv-geneesmiddelen tenofoviridisoproxil en efavirenz, maar de blootstelling steeg lichtjes met het anti-hiv-combinatiemiddel dat lopinavir/ritonavir bevat.

Effecten van Delyba op andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat delamanid geen remmend effect heeft op CYP450-iso-enzymen.

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat delamanid en de metabolieten geen effect hadden op de transporters MDR1(p-gp) BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 en BSEP, bij concentraties die ongeveer 5 tot 20 maal groter waren dan de C_{max} bij steady-state. Aangezien de concentraties in de darm echter veel groter kunnen zijn dan deze veelvoudigen van de C_{max} , bestaat de kans dat delamanid een effect heeft op deze transporters.

Antituberculosegeneesmiddelen

In een klinisch geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoek bij gezonde proefpersonen werd delamanid alleen toegediend (200 mg per dag) en in combinatie met rifampicine/isoniazide/pyrazinamide (300/720/1.800 mg per dag) of ethambutol (1.100 mg per dag) gedurende 15 dagen. Blootstelling van gelijktijdig gebruikte antituberculosegeneesmiddelen (rifampicine [R] / isoniazide [H]/ pyrazinamide [Z]) werd niet beïnvloed. De gelijktijdige toediening met delamanid leidde tot een aanzienlijke stijging van de steady-state plasmaconcentraties van ethambutol met ongeveer 25%; de klinische relevantie daarvan is niet bekend.

Anti-hiv-geneesmiddelen

In een klinisch geneesmiddel-geneesmiddel-interactieonderzoek bij gezonde proefpersonen werd delamanid alleen toegediend (100 mg tweemaal daags) en in combinatie met tenofoviridisoproxil (245 mg per dag), lopinavir/ritonavir (400/100 mg per dag) gedurende 14 dagen en in combinatie met efavirenz gedurende 10 dagen (600 mg per dag). Wanneer delamanid in combinatie met de anti-hiv-geneesmiddelen tenofoviridisoproxil, lopinavir/ritonavir en efavirenz werd gegeven, had dit geen nadelig effect op de blootstelling aan deze geneesmiddelen.

Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van delamanid bij patiënten die al geneesmiddelen krijgen die gepaard gaan met een verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van moxifloxacin en delamanid bij patiënten met MDR-TB is niet onderzocht. Moxifloxacin wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die behandeld worden met delamanid.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van delamanid bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Delyba wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of delamanid/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat delamanid en/of zijn metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat vrouwen geen borstvoeding geven tijdens behandeling met Delyba.

Vruchtbaarheid

Delyba had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij dieren (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van delamanid op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet evenwel worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen als ze een bijwerking hebben die invloed kan hebben op het vermogen om deze activiteiten uit te voeren (bijv. hoofdpijn en tremor die zeer vaak voorkomen).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst waargenomen bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met delamanid + geoptimaliseerd achtergrondregime (OAR) (d.w.z. incidentie > 10%) zijn misselijkheid (32,9 %), braken (29,9 %), hoofdpijn (27,6 %), slaperigheid (27,3 %), duizeligheid (22,4 %), tinnitus (16,5 %), hypokaliëmie (16,2 %), gastritis (15,0 %), verminderde eetlust (13,1 %) en asthenie (11,3 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst van bijwerkingen en frequenties is gebaseerd op de resultaten van 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (delamanid plus OAR, n = 662 *versus* placebo plus OAR, n = 330). De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en voorkeursterm van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de frequenties zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel: Bijwerkingen op delamanid

Systeem/orgaanklasse	Frequentie soms	Frequentie vaak	Frequentie zeer vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Herpes zoster Orofaryngeale candidiasis Tinea versicolor*		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie Trombocytopenie	Anemie* Eosinofilie*	Reticulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Dehydratie Hypocalciëmie Hypercholesterolemie	Hypertriglyceridemie	Hypokaliëmie Verminderde eetlust Hyperurikemie*
Psychische stoornissen	Agressie Waanstoornis van het achtervolgingstype Paniekstoornis Aanpassingsstoornis met depressieve stemming Neurose Dysforie Psychische stoornis Slaapstoornis Verhoogd libido*	Psychotische stoornis Agitatie Angst en angststoornis Depressie en zwaarmoedige stemming Rusteloosheid	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Lethargie Evenwichtsstoornis Radiculaire pijn Slaap van slechte kwaliteit	Neuropathie perifeer Somnolentie* Hypo-esthesie	Duizeligheid* Hoofdpijn Paresthesie Tremor
Oogaandoeningen	Conjunctivitis allergisch*	Droog oog* Fotofobie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorpijn	Tinnitus
Hartaandoeningen	Atrioventriculair blok eerstegraads Ventriculaire extrasystoles* Supraventriculaire extrasystole		Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie Hematoom* Opvlieger*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu Hoesten Orofaryngeale pijn Keelirritatie Droge keel* Rhinorroe*	Haemoptysis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie soms	Frequentie vaak	Frequentie zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dysfagie Paresthesie van de mond Buikgevoeligheid*	Gastritis* Constipatie* Buikpijn Onderbuikpijn Dyspepsie Abdominaal ongemak	Braken Diarree* Nausea Pijn in de bovenbuik
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctie afwijkend		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia* Eosinofiele pustuleuze folliculitis* Pruritus gegeneraliseerd* Rash erythemateus	Dermatitis Urticaria Rash pruritus* Pruritus* Rash maculo-papulair* Rash* Acne Hyperhidrose	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Osteochondrose Spierzwakte Skeletspierstelselpijn* Flankpijn Pijn in extremiteit	Artralgie* Myalgie*
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie Dysurie* Nachtelijke mictie	Hematurie*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Het heet hebben	Pyrexie* Borstkaspijn Malaise Borstongemak* Oedeem perifeer*	Asthenie
Onderzoeken	Elektrocardiogram ST-segment depressie Transaminasen verhoogd* Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd* Gamma-glutamyltransferase verhoogd* Bloed cortisol verlaagd Bloeddruk verhoogd	Bloed cortisol verhoogd	Elektrocardiogram QT verlengd

* De frequentie van deze bijwerkingen was lager voor de gecombineerde groep van delamanid plus OAR ten opzichte van de groep van placebo plus OAR.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlenging van het QT-interval op een ecg

Bij patiënten die in fase 2- en 3-onderzoeken een totale dagelijkse dosis van 200 mg delamanid kregen, was de gemiddelde, voor placebo gecorrigeerde toename in QTcF ten opzichte van de waarde bij aanvang respectievelijk 4,7 - 7,6 ms na 1 maand en 5,3 ms - 12,1 ms na 2 maanden. De incidentie van een QTcF-interval > 500 ms was 0,6 % (1/161) - 2,1 % (7/341) bij patiënten die een totale dagelijkse dosis van 200 mg delamanid kregen, tegenover 0 % (0/160) - 1,2 % (2/170) van de patiënten die placebo + OAR kregen, terwijl de incidentie van QTcF-verandering ten opzichte van de waarde bij aanvang > 60 ms varieerde van 3,1 % (5/161) - 10,3 % (35/341) bij patiënten die een totale dagelijkse dosis van 200 mg delamanid kregen tegenover 0 % (0/160) - 7,1 % (12/170) bij patiënten die placebo kregen.

Hartkloppingen

Bij patiënten die 100 mg delamanid + OAR tweemaal daags kregen, was de frequentie 8,1% (frequentie categorie 'vaak') ten opzichte van een frequentie van 6,3% bij patiënten die placebo + OAR tweemaal daags kregen.

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op een onderzoek (zie rubriek 5.1) bij 13 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6-17 jaar zijn de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Er zijn geen veiligheidsgegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn geen gevallen van overdosering van delamanid waargenomen. Uit bijkomende klinische gegevens bleek echter dat bij patiënten die 200 mg tweemaal daags kregen, d.w.z. in totaal 400 mg delamanid per dag, het algemene veiligheidsprofiel vergelijkbaar was met dat bij patiënten die de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags kregen. Toch werden enkele reacties waargenomen met een hogere frequentie en de QT-verlenging nam evenredig met de dosisverhoging toe.

Behandeling van overdosering dient te bestaan uit het onmiddellijk nemen van maatregelen opdat delamanid uit het maag-darmkanaal wordt verwijderd en, zo nodig, uit ondersteunende zorg. Er moet regelmatig controle plaatsvinden met een ecg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycobacteriële middelen, antibiotica, ATC-code: J04AK06.

Werkingsmechanisme

Het farmacologische werkingsmechanisme van delamanid houdt remming in van de synthese van de componenten van de mycobacteriële celwand, methoxy-mycolinezuur en keto-mycolinezuur. De geïdentificeerde metabolieten van delamanid vertonen geen antimycobacteriële activiteit.

Activiteit tegen specifieke pathogenen

Delamanid heeft geen *in-vitro*-activiteit tegen andere bacteriële species dan mycobacteriën.

Resistentie

Mutatie in een van de 5 co-enzym F420 genen is mogelijk het mechanisme voor resistentie tegen delamanid bij mycobacteriën. Bij mycobacteriën waren de *in-vitro*-frequenties van spontane resistentie tegen delamanid vergelijkbaar met die voor isoniazide en lagen hoger dan die voor rifampicine. Er zijn gevallen van resistentie tegen delamanid vastgesteld tijdens behandeling (zie rubriek 4.4). Delamanid vertoont geen kruisresistentie met een van de op dit moment gebruikte antituberculosegeneesmiddelen.

Gevoeligheidstestbreekpunten

In klinische onderzoeken werd resistentie tegen delamanid gedefinieerd als een groei bij een delamanidconcentratie van 0,2 µg/ml van meer dan 1% van die van geneesmiddelvrije controlekweken op Middlebrook 7H11 medium.

Gegevens van klinische onderzoeken

Delamanid is geëvalueerd in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken voor de behandeling van MDR-TB. De analyses van SCC werden uitgevoerd op de gemodificeerde intent-to-treat-populatie die patiënten bevatte met positieve kweken bij aanvang waarbij het isolaat resistent was tegen zowel isoniazide als rifampicine, d.w.z. patiënten die MDR-TB hadden.

In het eerste onderzoek (Onderzoek 204) bereikten 64/141 (45,4 %) patiënten die gerandomiseerd waren naar delamanid 100 mg tweemaal daags + OAR en 37/125 (29,6 %) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo (PLC) + OAR sputumconversie (SCC) na twee maanden (d.w.z. groei van *Mycobacterium tuberculosis* tot geen groei in de eerste 2 maanden en gehandhaafd gedurende nog 1 maand) ($p = 0,0083$). De tijd tot SCC voor de naar 100 mg tweemaal daags gerandomiseerde groep bleek ook korter dan voor de groep die naar placebo + OAR was gerandomiseerd ($p = 0,0056$).

In het tweede onderzoek (Onderzoek 213) werd delamanid 100 mg tweemaal daags oraal toegediend als aanvulling op een OAR gedurende 2 maanden, gevolgd door 200 mg eenmaal daags gedurende 4 maanden. De mediane tijd tot SCC was 51 dagen in de delamanid + OAR-groep, vergeleken met 57 dagen in de PLC + OAR-groep ($p = 0,0562$ gebruikmakend van de gestratificeerde, gemodificeerde Peto-Peto-modificatie van de Wilcoxon rank sum toets van Gehan). Het deel van de patiënten dat na de behandelingsperiode van 6 maanden SCC (sputumconversie) bereikte, was 87,6 % (198/226) in de delamanid + OAR-behandelingsgroep, vergeleken met 86,1 % (87/101) in de placebo + OAR-behandelingsgroep ($p = 0,7131$). In de primaire analyse werd aangenomen dat alle ontbrekende kweken tot de tijd van SCC positieve kweken waren. Er werden twee gevoeligheidsanalyses uitgevoerd: een 'last observation carried forward'-analyse (LOCF-analyse) en een analyse gebruikmakend van de 'bookending'-methode (die vereiste dat de voorgaande en volgende kweek allebei waargenomen negatieve kweken waren om een negatief resultaat toe te rekenen, anders werd een positief resultaat toegerekend). Beide methoden toonden een 13 dagen kortere mediane tijd tot SCC in de delamanid + OAR-groep ($p = 0,0281$ voor LOCF en $p = 0,0052$ voor 'bookending').

Resistentie tegen delamanid (gedefinieerd als $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) werd bij aanvang waargenomen bij 2 van de 316 patiënten in Onderzoek 204 en bij 2 van de 511 patiënten in Onderzoek 213 (4 van de 827 patiënten [0,48 %]). Resistentie tegen delamanid verscheen bij 4 van de 341 patiënten (1,2 %) die gerandomiseerd waren naar het krijgen van delamanid gedurende 6 maanden in Onderzoek 213. Deze vier patiënten kregen naast delamanid slechts twee andere geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van delamanid in combinatie met een achtergrondregime (AR) werden geëvalueerd in onderzoek 242-12 -232 (10 dagen farmacokinetiek), gevolgd door onderzoek -233 (farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid). Beide onderzoeken waren open-label met één groep, waarin 13 patiënten zaten met een mediane leeftijd van 13 jaar (spreiding 7-17 jaar) en een gewicht van 16-45 kg; 11/13 waren Aziatisch en 7/13 waren meisjes. De patiënten hadden bevestigde of waarschijnlijke MDR-TB-infectie en moesten 26 weken behandeling met delamanid+OAR ondergaan, gevolgd door alleen OAR, in overeenstemming met de aanbevelingen van de WHO. Adolescenten van 12 jaar en ouder kregen dezelfde dosis als volwassenen, tweemaal daags 100 mg delamanid. Kinderen van 6 tot en met 11 jaar kregen tweemaal daags 50 mg delamanid. Deze toegediende dosis was hoger dan de op dit moment aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten op basis van gewicht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Delytba in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor behandeling bij multimedicijnresistente tuberculose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale biologische beschikbaarheid van delamanid verbetert wanneer het met een standaardmaaltijd wordt toegediend, met ongeveer een factor 2,7 ten opzichte van wanneer men nuchter is. De blootstelling van delamanid in plasma stijgt minder dan proportioneel met een toenemende dosis.

Distributie

Delamanid bindt in sterke mate aan alle plasma-eiwitten; de binding aan totale eiwitten bedraagt $\geq 99,5\%$. Delamanid heeft een groot schijnbaar distributievolume (V_z/F van 2.100 l).

Biotransformatie

Delamanid wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in plasma door albumine en in mindere mate door CYP3A4. Het volledige metabole profiel van delamanid is nog niet opgehelderd en de kans bestaat dat er geneesmiddelinteracties optreden met andere tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen, als significante onbekende metabolieten worden ontdekt. De geïdentificeerde metabolieten vertonen geen antimycobacteriële activiteit, maar sommige dragen bij tot een verlenging van het QTc-interval, voornamelijk DM-6705. De concentraties van de geïdentificeerde metabolieten stijgen op progressieve wijze tot een steady-state na 6 à 10 weken.

Eliminatie

Delamanid verdwijnt uit plasma met een $t_{1/2}$ van 30 tot 38 uur. Delamanid wordt niet in urine uitgescheiden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Tijdens de behandeling van adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 30 kg (zie rubriek 4.2) met delamanid werden plasmablootstellingen verkregen die vergelijkbaar waren met die bij volwassenen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Minder dan 5% van een orale dosis delamanid wordt herwonnen in urine. Een lichte nierfunctiestoornis ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) blijkt geen invloed te hebben op de blootstelling aan delamanid. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Het is niet bekend of delamanid en metabolieten in grote mate verwijderd worden middels hemodialyse of peritoneale dialyse.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Delamanid wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

In klinische onderzoeken waren geen patiënten van ≥ 65 jaar opgenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Delamanid en/of zijn metabolieten kunnen een invloed hebben op de hartrepolarisatie door het blokkeren van hERG kaliumkanalen. In onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden bij honden in lymfweefsel van diverse organen schuimende macrofagen waargenomen. De bevinding bleek gedeeltelijk reversibel te zijn; het klinische belang van deze bevinding is niet bekend. Uit onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij konijnen bleek delamanid en/of zijn metabolieten een remmend effect te hebben op vitamine K-afhankelijke bloedstolling. In onderzoeken op het gebied van reproductie bij konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen bij doseringen die toxisch waren voor het moederdier. Uit farmacokinetische gegevens bij dieren is gebleken dat delamanid/metabolieten in de moedermelk worden

uitgescheiden. Bij zogende ratten was de C_{max} voor delamanid in de moedermelk 4 maal hoger dan die in het bloed. In toxiciteitsonderzoeken bij jonge ratten waren alle bevindingen in verband met delamanid-behandeling consistent met de bevindingen bij volwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Hypromelloseftalaat

Povidon

all-*rac*- α -tocoferol

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Carmellosecalcium

Colloidaal gehydrateerd silicium

Magnesiumstearaat

Lactosemonohydraat

Filmomhulling

Hypromellose

Macrogol 8000

Titaandioxide

Talk

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking:

48 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/875/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2014

Datum van laatste verlenging: 23 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.