

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Deltyba 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg delamanid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Deltyba är avsett för att användas som en del av en lämplig kombinationsregim för pulmonell läkemedelsresistent tuberkulos (MDR-TB) hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn med en kroppsvikt på minst 10 kg, när det inte går att sammanställa en effektiv behandlingsregim på annat sätt på grund av resistens eller tolerabilitet (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

Dosering

Vuxna

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

Ungdomar och barn

För pediatrika patienter med en kroppsvikt på

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

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

Äldre patienter (> 65 år)

Inga data är tillgängliga för äldre.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Oral användning.

Delamanid ska tas tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns inga data om behandling med delamanid i mer än 24 veckor i följd (se avsnitt 4.2).

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

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

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

Resistens mot delamanid

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

QT-förlängning

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

Allmänna rekommendationer

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

Särskilda överväganden

Kardiella riskfaktorer

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

- känd kongenital förlängning av QTc-intervallet eller ett kliniskt tillstånd som har konstaterats förlänga QTc-intervallet eller QTc > 500 ms
- anamnes med symtomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi
- ett medicinskt hjärttillstånd som är predisponerande för arytmier, t.ex. grav hypertoni, vänsterkammarrhypertrofi (inklusive hypertrofisk kardiomyopati) eller kongestiv hjärtsvikt åtföljt av reducerad ejektionsfraktion i vänster kammare
- elektrolytstörningar, särskilt hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi
- intag av läkemedel som har konstaterats förlänga QTc-intervallet. Dessa innefattar (bland annat):
 - antiarytmika (t.ex. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol)
 - neuroleptika (t.ex. fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin), antidepressiva medel
 - vissa antimikrobiella medel, däribland:
 - makrolider (t.ex. erytromycin, klaritromycin)
 - moxifloxacin, sparfloxacin (se avsnitt 4.4 avseende användning tillsammans med andra fluorokinoloner)
 - bedakilin
 - antimykotiska medel med triazol
 - pentamidin
 - sakvinavir
 - vissa icke-sederande antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin)
 - vissa malariamedel med potential att orsaka QT-förlängning (t.ex. halofantrin, kinin, klorokin, artesunat/amodiakin eller artemimol/piperakin)
- cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadon, vincaalkaloider, arseniktrioxid.

Hypoalbuminemi

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

Samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4

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

Samtidig administrering av delamanid och kinoloner

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på delamanid

Cytokrom P450 3A4-inducerare

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

Anti-HIV-läkemedel

I kliniska läkemedelsinteraktionsstudier på friska försökspersoner administrerades delamanid som monoterapi (100 mg två gånger dagligen) och tillsammans med tenofovirdisoproxil (245 mg dagligen) eller lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligen) i 14 dagar och tillsammans med efavirenz i 10 dagar (600 mg dagligen). Delamanidexponeringen förblev oförändrad (< 25 % skillnad) tillsammans med anti-HIV-läkemedlen tenofovirdisoproxil och efavirenz men ökade något med kombinationen anti-HIV-läkemedel som innehåller lopinavir/ritonavir.

Effekter av delamanid på andra läkemedel

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

In vitro-studier visade att delamanid och metaboliter inte hade någon effekt på transportörerna MDR1(p-g-p), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 och BSEP, vid koncentrationer som är cirka 5 till 20 gånger större än C_{max} vid steady state. Eftersom koncentrationerna i tarmen potentiellt kan vara mycket högre än dessa multipler av C_{max} -värdet, finns det en potential för att delamanid har en effekt på dessa transportörer.

Antituberkulosläkemedel

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska försökspersoner administrerades delamanid som monoterapi (200 mg dagligen) och tillsammans med rifampicin/isoniazid/pyrazinamid (300/720/1 800 mg dagligen) eller etambutol (1 100 mg dagligen) i 15 dagar. Exponeringen av samtidiga läkemedel mot TB (rifampicin [R]/isoniazid [H]/pyrazinamid [Z]) påverkades inte. Samtidig administrering med delamanid ökade signifikant steady state-plasmakoncentrationerna av etambutol med cirka 25 %, men den kliniska relevansen är okänd.

Anti-HIV-läkemedel

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie på friska försökspersoner administrerades delamanid som monoterapi (100 mg två gånger dagligen) och tillsammans med tenofoviridisoproxil (245 mg dagligen), lopinavir/ritonavir (400/100 mg dagligen) i 14 dagar och tillsammans med efavirenz i 10 dagar (600 mg dagligen). När delamanid gavs i kombination med anti-HIV-läkemedlen tenofoviridisoproxil, lopinavir/ritonavir och efavirenz påverkades inte exponeringen för dessa läkemedel.

Läkemedel med potentialen att förlänga QTc

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av delamanid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Detyba rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detyba förväntas ha måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner om de får någon biverkning som skulle kunna påverka förmågan att utföra dessa aktiviteter (t.ex. är huvudvärk mycket vanligt och tremor vanligt förekommande).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De mest frekvent observerade biverkningarna hos patienter som behandlades med delamanid plus optimerad bakgrundsregim (OBR) (dvs. incidens > 10 %) är illamående (32,9 %), kräkningar

(29,9 %), huvudvärk (28,4 %), sömnrubbningar och sömnstörningar (28,2 %), yrsel (22,4 %), gastrit (15,9 %) och minskad aptit (13,1 %).

Biverkningslista i tabellform

Listan över läkemedelsbiverkningar och frekvenser är baserad på resultaten från två dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar. Läkemedelsbiverkningarna är listade enligt MedDRAs organsystemklasser och rekommenderade termer. Inom varje organsystemklass anges biverkningarna enligt frekvenskategorierna mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar presenteras inom varje frekvensgruppering efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell: Läkemedelsbiverkningar av delamanid

Organsystemklass	Frekvens mycket vanlig	Frekvens vanlig	Frekvens mindre vanlig
Endokrina systemet	-	Hypotyreos ^a	-
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	-	-
Psykiska störningar	Sömnrubbningar och sömnstörningar ^b	Psykotisk störning ^c Ångest ^d Depression ^e Hallucination ^f	-
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk ^g	Hypestesi Tremor	Letargi
Hjärtat	-	Atrioventrikulärt block, första graden Ventrikulära extrasystolier Palpitationer	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-	Halsirritation	-
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Gastrit ^h	Dyspepsi	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv	-	Muskulär svaghet Muskelspasmer	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	-	Bröstsmärta	-
Undersökningar	-	Förhöjt kortisol ⁱ Förlängt QT på elektrokardiogram	-

Termer för händelser som motsvarar samma medicinska begrepp eller tillstånd har grupperats och angetts som en och samma biverkning i tabellen *Läkemedelsbiverkningar av delamanid*. Föredragna termer som faktiskt rapporterats i de dubbelblinda kliniska prövningarna, och som bidragit till de relevanta läkemedelsbiverkningarna, anges nedan inom parentes:

- Hypotyreos (hypotyreos, primär hypotyreos)
- Sömnrubbningar och sömnstörningar (initial insomni, insomni, sömnstörning)
- Psykotisk störning (akut psykos, psykotisk störning, reaktiv psykos, substansinducerad psykotisk störning)
- Ångest (ångest, ångeststörning, generaliserat ångestsyndrom)
- Depression (anpassningsstörning med nedstämdhet; nedstämdhet; depression; egentlig depression; blandat ångest- och nedstämdhetstillstånd; ihållande depressiv sjukdom; schizoaffektiv störning, depressiv typ)

- f. Hallucination (hallucination; hallucination, hörsel; hallucination, syn; hallucination taktil; hallucination, blandad form; hypnopomp hallucination; hypnagog hallucination)
- g. Huvudvärk (obehag i huvudet, huvudvärk, migrän, bihålehuvudvärk, spänningshuvudvärk, vaskulär huvudvärk)
- h. Gastrit (kronisk gastrit, gastrit, erosiv gastrit)
- i. Förhöjt kortisol (Cushings syndrom, hyperadrenokorticism, förhöjt kortisol)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förlängning av EKG-QT-intervall

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

Palpitationer

För patienter som fått 100 mg delamanid + OBR inom ramen för prövningarna i fas 2 och 3 var frekvensen 7,9 % (frekvenskategori vanlig) jämfört med en frekvens på 6,7 % hos patienter som fick placebo + OBR två gånger dagligen.

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via webbplats: www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK06.

Verkningsmekanism

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

Aktivitet mot specifika patogener

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

Resistens

Mutation i en av de 5 koenzym-F420-generna har lagts fram som mekanismen för resistens mot delamanid hos mykobakterier. Hos mykobakterier är frekvenserna *in vitro* för spontan resistens mot delamanid likartade med frekvenserna för isoniazid, och högre än frekvenserna för rifampicin. Resistens mot delamanid har dokumenterats uppkomma under behandling (se avsnitt 4.4). Delamanid uppvisar ingen korsresistens med något av de för närvarande använda läkemedlen mot tuberkulos, med undantag för pretomanid. *In vitro*-studier har påvisat korsresistens med pretomanid. Detta beror sannolikt på att delamanid och pretomanid har samma aktiveringsbana.

Tolkningskriterier för känslighetstestning

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

ECOFF: 0,016 mg/l
Klinisk brytpunkt: $S \leq 0,016 \text{ mg/l}$; $R > 0,016 \text{ mg/l}$
S = känslig; R = resistent

Data från kliniska studier

Delamanid har utvärderats i två dubbelblinda placebokontrollerade prövningar för behandling av MDR-TB. Analyserna av SCC utfördes på den modifierade intent-to-treat-populationen, som inkluderade patienter som haft positiva odlingar vid baslinjen och isolatet som varit resistent mot både isoniazid och rifampicin, t.ex. som haft MDR-TB.

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

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

Alla saknade odlingar fram till tiden för SCC antogs i den primära analysen vara positiva. Två känslighetsanalyser utfördes – en med hjälp av metoden ”*last observation carried forward*” (LOCF) och en med metoden ”*bookending*”. (Den senare metoden kräver att föregående och efterföljande odlingar båda observerats vara negativa för att resultatet ska räknas som negativt. I annat fall räknas

resultatet som positivt.) Båda uppvisade en 13 dagar kortare mediantid till SCC i gruppen med delamanid plus OBR ($p = 0,0281$ för LOCF och $p = 0,0052$ för ”bookending”).

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

Pediatrik population

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

De pediatrika patienterna inkluderades i fyra grupper:

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral biotillgänglighet för delamanid förbättras när medlet administreras i samband med en standardmåltid med cirka 2,7 gånger, jämfört med fastande förhållanden. Maximala koncentrationer i plasma uppnås cirka 4 timmar efter doseringen, oberoende av födointag.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Delamanids plasmaexponering ökar mindre än proportionellt med ökande dos.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter (≥ 65 år)

Inga patienter ≥ 65 år ingick i kliniska prövningar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosftalat

Povidon

all-*rac*- α -tokoferol

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Karmelloskalcium
Kolloidalt hydrerat kisel
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol 8000
Titandioxid
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister:
48 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/875/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10/2022

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