

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deltyba 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Delamanid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Runde, gelbe Filmtablette, Durchmesser 11,7 mm, mit der Prägung „DLM“ und „50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Delamanid sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen mit multiresistentem *Mycobacterium tuberculosis* eingeleitet und überwacht werden.

Delamanid muss zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) immer im Rahmen einer geeigneten Kombinationstherapie (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) angewendet werden. Die Behandlung mit einer geeigneten Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Delamanid entsprechend der WHO-Richtlinien fortgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Delamanid als direkt überwachte Therapie (DOT) anzuwenden.

Dosierung

Erwachsene

Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, 24 Wochen lang.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von

- ≥ 30 kg bis < 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 50 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.
- ≥ 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg lesen Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Deltyba 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Für ältere Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht für erforderlich gehalten. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Delamanid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; bei dieser Patientengruppe wird seine Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht für erforderlich gehalten. Delamanid wird für Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Deltyba bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Delamanid sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Serum-Albumin $< 2,8$ g/dl (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Serum-Albumin $\geq 2,8$ g/dl).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A4 sind (z. B. Carbamazepin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Daten vor zur Behandlung mit Delamanid über mehr als 24 aufeinanderfolgende Wochen (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine klinischen Daten von Delamanid vor zur Behandlung

- von extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. des zentralen Nervensystems, Knochen)
- von Infektionen mit Mykobakterien anderer Arten als aus dem *M. tuberculosis*-Komplex
- von latenten Infektionen mit *M. tuberculosis*

Es liegen keine klinischen Daten vor zur Anwendung von Delamanid als Teil einer Kombinationsbehandlung gegen Wirkstoff-empfindliche *M. tuberculosis*.

Resistenz gegen Delamanid

Um der Entwicklung von Resistenzen gegen Delamanid vorzubeugen, darf Delamanid für die Behandlung von MDR-TB nur in geeigneten Kombinationstherapien nach WHO-Empfehlungen verwendet werden.

QT-Verlängerung

Bei mit Delamanid behandelten Patienten wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet. Diese Verlängerung nimmt in den ersten 6 bis 10 Wochen der Behandlung langsam zu und stabilisiert sich danach. Die QTc-Verlängerung korreliert sehr eng mit dem Delamanid Hauptmetaboliten DM-6705. Plasmaalbumin und CYP3A4 regulieren die Bildung bzw. den Stoffwechsel von DM-6705 (siehe Besondere Erwägungen unten).

Allgemeine Hinweise

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung und monatlich während des gesamten Verlaufs der Behandlung mit Delamanid ein EKG (Elektrokardiogramm) durchzuführen. Wenn vor der ersten Dosis von Delamanid oder während der Delamanid-Behandlung ein QTcF > 500 ms beobachtet wird, sollte die Behandlung mit Delamanid entweder nicht begonnen oder abgebrochen werden. Wenn die QTc-Dauer bei männlichen/weiblichen Patienten unter der Behandlung mit Delamanid 450/470 ms überschreitet, sollte bei diesen Patienten das EKG häufiger überwacht werden. Es wird auch empfohlen, vor Behandlungsbeginn die Ausgangswerte der Serum-Elektrolyte, z. B. Kalium, zu bestimmen und abnormale Werte gegebenenfalls zu korrigieren.

Besondere Erwägungen

Kardiale Risikofaktoren

Bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren sollte keine Behandlung mit Delamanid eingeleitet werden, sofern der potentielle Nutzen durch Delamanid gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt. Bei diesen Patienten sollten über den gesamten Behandlungszeitraum mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

- Bekannte angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls oder jeglicher klinische Umstand, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls oder zu einem QTc > 500 ms führt.
- Symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie in der Anamnese.
- Jegliche Herzerkrankungen, die für Arrhythmien prädisponieren, wie schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (einschließlich hypertropher Kardiomyopathie) oder dekompensierte Herzinsuffizienz, die mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht.
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie.
- Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern. Zu diesen gehören unter anderem:
 - Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol).
 - Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin), Antidepressiva.
 - Bestimmte Antibiotika, einschließlich:
 - Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
 - Moxifloxacin, Sparfloxacin (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Verwendung mit anderen Fluorchinolonen)
 - Bedaquilin
 - Triazol-Antimykotika
 - Pentamidin
 - Saquinavir
 - Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin).

- Bestimmte Antimalariamittel bei denen QT-Verlängerungen auftreten können (z. B. Halofantrin, Chinin, Chloroquin, Artesunat/Amodiaquin, Dihydroartemisinin/Piperaquin).
- Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepridil, Diphemanil, Probucol, Levomethadyl, Methadon, Vinca-Alkaloide, Arsentrioxid.

Hypoalbuminämie

In einer klinischen Studie ging Hypoalbuminämie bei mit Delamanid behandelten Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls einher. Delamanid ist bei Patienten mit Albuminwerten < 2,8 g/dl kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten, die eine Delamanidanwendung bei einem Serumalbumin < 3,4 g/dl beginnen oder bei denen die Serumalbuminwerte während der Behandlung in diesen Bereich abfallen, müssen während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (Lopinavir/Ritonavir) ging mit einer 30 % höheren Exposition des Metaboliten DM-6705 einher, der mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang gebracht wird. Wenn also die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor für erforderlich erachtet wird, ist es empfehlenswert, während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchzuführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit Chinolonen

Alle QTcF-Verlängerungen über 60 ms gingen mit der gleichzeitigen Anwendung von Fluorchinolonen einher. Falls die gleichzeitige Gabe als unerlässlich erachtet wird, um eine angemessene Behandlung für MDR-TB zusammenzustellen, ist es empfehlenswert, während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchzuführen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Delyba wird für Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Delamanid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; bei dieser Patientengruppe wird seine Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Delyba Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Delamanid

Cytochrom-P450-3A4-Induktoren

Klinische Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin an gesunden Probanden zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Delamanid (200 mg täglich) für 15 Tage mit starken Induktoren (Rifampicin 300 mg täglich) von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45 % reduziert. Mit dem schwachen Induktor Efavirenz (600 mg täglich für 10 Tage) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Delamanid (100 mg zweimal täglich) keine klinisch relevante Reduktion der Delamanid-Exposition beobachtet.

Anti-HIV-Arzneimittel

In klinischen Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (100 mg zweimal täglich) und mit Tenofoviridisoproxil (245 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg täglich) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Die Delamanid-Exposition blieb unverändert (< 25 % Unterschied) mit den Anti-HIV-Arzneimitteln Tenofoviridisoproxil und Efavirenz, war aber in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die Lopinavir/Ritonavir enthielten, leicht erhöht.

Wirkungen von Delamanid auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien zeigten, dass Delamanid die CYP450-Isozyme nicht hemmt.

In-vitro-Studien zeigten, dass Delamanid und seine Metaboliten in 5- bis 20-fach höheren Konzentrationen als die C_{max} im *Steady State* nachweislich keine Wirkungen auf die Transporter MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 und BSEP haben. Da jedoch die Konzentration im Darm potentiell viel höhere Werte als diese mehrfach höheren Werte der C_{max} erreichen kann, besteht das Potential, dass Delamanid eine Wirkung auf diese Transporter haben könnte.

Anti-Tuberkulose-Arzneimittel

In einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, wurde Delamanid allein (200 mg täglich) und mit Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid (300/720/1 800 mg täglich) oder Ethambutol (1 100 mg täglich) für 15 Tage angewendet. Die Exposition der gleichzeitig angewendeten Anti-TB-Arzneimittel (Rifampicin [R]/Isoniazid [H]/Pyrazinamid [Z]) wurde nicht beeinträchtigt. Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid erhöhte die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Ethambutol um ca. 25 %, die klinische Relevanz ist unbekannt.

Anti-HIV-Arzneimittel

In klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (100 mg zweimal täglich) und mit Tenofoviridisoproxil (245 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg täglich) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Delamanid in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, Tenofoviridisoproxil, Lopinavir/Ritonavir und Efavirenz, zeigte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln.

Arzneimittel, mit dem Potenzial, QTc zu verlängern

Vorsicht ist bei der Anwendung von Delamanid bei Patienten geboten, die bereits Arzneimittel erhalten, die mit QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4) in Zusammenhang gebracht werden. Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Delamanid bei MDR-TB-Patienten wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Moxifloxacin wird bei Patienten, die mit Delamanid behandelt werden, nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Delamanid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Delyba während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Delamanid / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten dass Delamanid / Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene /

Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung mit Delyba nicht stillen.

Fertilität

Delyba hatte bei Tieren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine Daten zu Auswirkungen von Delamanid auf die Fertilität beim Menschen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist zu erwarten, dass Delyba einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie irgendeine Nebenwirkung bemerken, die ihre Fähigkeiten, diese Aktivitäten auszuführen, beeinflussen könnte (z. B. treten Kopfschmerzen sehr häufig und Tremor häufig auf).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Delamanid + einer optimierten Basistherapie (OBR) behandelt wurden (d. h. Inzidenz > 10 %), sind Übelkeit (32,9 %), Erbrechen (29,9 %), Kopfschmerzen (28,4 %), Erkrankungen und Störungen des Schlafes (28,2 %), Schwindelgefühl (22,4 %), Gastritis (15,9 %) und verminderter Appetit (13,1 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Liste der Nebenwirkungen und Häufigkeiten basiert auf den Ergebnissen von 2 doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden nach MedDRA Organsystem und der von MedDRA bevorzugten Terminologie aufgelistet. Innerhalb jeder einzelnen Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien von sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle: Nebenwirkungen von Delamanid

Systemorganklasse	Häufigkeit sehr häufig	Häufigkeit häufig	Häufigkeit gelegentlich
Endokrine Erkrankungen	-	Hypothyreose ^a	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	Erkrankungen und Störungen des Schlafes ^b	Psychose ^c Angst ^d Depression ^e Halluzination ^f	-
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen ^g	Hypoästhesie Tremor	Lethargie

Systemorganklasse	Häufigkeit sehr häufig	Häufigkeit häufig	Häufigkeit gelegentlich
Herzerkrankungen	-	Atrioventrikulärer Block ersten Grades Ventrikuläre Extrasystolen Palpitationen	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	Rachenreizung	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Gastritis ^h	Dyspepsie	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	Muskuläre Schwäche Muskelspasmen	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Brustkorbschmerz	-
Untersuchungen	-	Kortisol erhöht ⁱ Elektrokardiogramm QT verlängert	-

Ereignisbegriffe, die für das gleiche medizinische Konzept oder Erkrankung stehen, wurden zusammengefasst und in Tabelle „Nebenwirkungen von Delamanid“ als einzelne Nebenwirkung berichtet. Bevorzugte Begriffe, die in den doppelblinden klinischen Studien tatsächlich berichtet wurden und zur jeweiligen Nebenwirkung gehören, sind unten in Klammern aufgeführt:

- a. Hypothyreose (Hypothyreose, primäre Hypothyreose)
- b. Erkrankungen und Störungen des Schlafes (Einschlafstörung, Schlaflosigkeit, Schlafstörung)
- c. Psychose (akute Psychose, Psychose, reaktive Psychose, substanzbedingte psychotische Störung)
- d. Angst (Angst, Angststörung, generalisierte Angststörung)
- e. Depression (Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung, depressive Verstimmung, Depression, endogene Depression, Angst und depressive Störung gemischt, persistierende Depression, schizoaffektive Störung depressiver Typ)
- f. Halluzination (Halluzination; Halluzination, akustisch; Halluzination, optisch; Halluzination, taktil; Halluzination, gemischt; hypnopompe Halluzination; hypnagoge Halluzination)
- g. Kopfschmerzen (Kopfbeschwerden, Kopfschmerzen, Migräne, Sinuskopfschmerzen, Spannungskopfschmerz, vaskulärer Kopfschmerz)
- h. Gastritis (chronische Gastritis, Gastritis, erosive Gastritis)
- i. Kortisol erhöht (Cushing Syndrom, Hyperadrenokortizismus, Kortisol erhöht)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

Bei Patienten, die in den Phase 2 und 3 Studien eine Tagesgesamtdosis von 200 mg Delamanid erhielten, lag der mittlere placebokorrigierte QTcF-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert bei 4,7 – 7,6 ms in Monat 1 bzw. 5,3 ms – 12,1 ms in Monat 2. Die Inzidenz für ein QTcF-Intervall > 500 ms lag bei Patienten, die eine Tagesgesamtdosis von 200 mg Delamanid erhielten, bei 0,6 % (1/161) – 2,1 % (7/341) gegenüber 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) bei Patienten, die Placebo + OBR erhielten, während die Inzidenz einer QTcF-Veränderung um > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die eine Tagesgesamtdosis von 200 mg Delamanid erhielten, bei 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) lag gegenüber 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) bei Patienten, die Placebo erhielten.

Palpitationen

Bei Patienten, die in den Phase-2- und Phase-3-Studien Delamanid + OBR erhielten, betrug die Häufigkeit 7,9 % (Kategorie häufig), im Vergleich zu einer Häufigkeit von 6,7 % bei Patienten, die Placebo + OBR erhielten.

Kinder und Jugendliche

Auf der Grundlage einer Studie (siehe Abschnitt 5.1) mit 37 pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Nach Markteinführung wurde vorwiegend in der pädiatrischen Population über Fälle von Halluzination berichtet. Die Inzidenz von Halluzination in klinischen Studien lag bei Kindern (5,4 %) und Erwachsenen (1 %) bei häufig.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Delamanid-Überdosierung beobachtet. Allerdings zeigten weitere klinische Daten, dass bei Patienten, die zweimal täglich 200 mg, d. h. 400 mg Delamanid täglich erhielten, das Sicherheitsprofil mit jenem von Patienten, die die empfohlene Dosis von 100 mg zweimal täglich erhielten, vergleichbar ist. Jedoch wurden einige Nebenwirkungen häufiger beobachtet, und die Häufigkeit von QT-Verlängerungen nahm dosisabhängig zu. Die Behandlung einer Überdosierung sollte sofortige Maßnahmen zur Entfernung von Delamanid aus dem Magen-Darm-Trakt und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen umfassen. Häufige EKG-Kontrollen sollten durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: J04AK06.

Wirkmechanismus

Die pharmakologische Wirkung von Delamanid umfasst die Hemmung der Synthese der Zellwandkomponenten Methoxy- und Keto-Mykolsäure. Die identifizierten Delamanid-Metaboliten besitzen keine anti-mykobakterielle Aktivität.

Aktivität gegen bestimmte Pathogene

Delamanid besitzt keine *In-vitro*-Aktivität gegen andere Bakterienspezies als Mykobakterien.

Resistenz

Mutationen in einem der fünf Gene, die Coenzym F420 kodieren, werden als Mechanismus für die Resistenz von Mykobakterien gegen Delamanid vermutet. Die *In-vitro*-Häufigkeit spontaner Resistenzen gegen Delamanid war vergleichbar mit denen für Isoniazid und höher als die für Rifampicin. Während der Behandlung traten Resistenzen gegen Delamanid auf (siehe Abschnitt 4.4).

Delamanid besitzt keine Kreuzresistenz mit einem der derzeit verwendeten Anti-Tuberkulose-Arzneimittel mit Ausnahme von Pretomanid. *In-vitro*-Studien haben eine Kreuzresistenz mit Pretomanid gezeigt. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Delamanid und Pretomanid über denselben Stoffwechselweg aktiviert werden.

Empfindlichkeitstestung – Interpretationskriterien

Bei Verwendung von 7H11-Agarmedium für die Empfindlichkeitstestung gegenüber Arzneimitteln sind der empfohlene epidemiologische Cut-off-Wert (ECOFF) und die Interpretationskriterien der Empfindlichkeitstestung für Delamanid wie folgt:

ECOFF: 0,016 mg/l

Klinischer Grenzwert: $S \leq 0,016$ mg/l; $R > 0,016$ mg/l

S = empfindlich; R = resistent

Daten aus klinischen Studien

Delamanid wurde in zwei doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien hinsichtlich der Behandlung von MDR-TB evaluiert. Die Analysen der SCC wurden mit einer modifizierten *Intent-to-Treat*-Population durchgeführt, in der Patienten eingeschlossen waren, die zu Studienbeginn positive Kulturen hatten und deren Isolate sowohl gegen Isoniazid als auch Rifampicin resistent waren, d. h. bei denen eine MDR-TB vorlag.

In der ersten Studie (Studie 204) erreichten 64/141 (45,4 %) der Patienten, die nach Randomisierung 100 mg Delamanid BID + OBR erhielten und 37/125 (29,6 %) der Patienten, die nach Randomisierung Placebo (PLC) + OBR erhielten, die Zwei-Monats-Sputumkonversionsrate (SCC) (d. h. von Keimwachstum von *Mycobacterium tuberculosis* zu keinem Keimwachstum in den ersten 2 Monaten und Beibehaltung für einen weiteren Monat) ($p = 0,0083$). Außerdem wurde festgestellt, dass die SCC bei der Behandlungsgruppe, die nach Randomisierung 100 mg BID erhielt, schneller eintrat als bei der Behandlungsgruppe, die nach Randomisierung Placebo + OBR erhielt ($p = 0,0056$).

In der zweiten Studie (Studie 213) wurde Delamanid 100 mg BID oral als Zusatztherapie zu einer OBR für 2 Monate angewendet, gefolgt von 200 mg einmal täglich für 4 Monate. Die mediane Zeit bis zur SCC lag in der Delamanid + OBR-Gruppe bei 51 Tagen im Vergleich zu 57 Tagen in der PLC + OBR-Gruppe ($p = 0,0562$ unter Verwendung der stratifizierten, modifizierten Peto-Peto Modifikation des Wilcoxon-Rangsummentests nach Gehan). Das Verhältnis von Patienten, die nach der 6-monatigen Behandlungsphase eine SCC erreichten (Sputumkonversionsrate), lag in der Delamanid + OBR-Behandlungsgruppe bei 87,6 % (198/226) im Vergleich zu 86,1 % (87/101) in der Placebo + OBR-Behandlungsgruppe ($p = 0,7131$).

Alle bis zum Zeitpunkt der SCC fehlenden Kulturen wurden in der primären Analyse als positive Kulturen gewertet. Es wurden zwei Sensitivitäts-Analysen durchgeführt – eine „*Last observation carried forward*“ (LOCF) Analyse und eine Analyse unter Verwendung der „*Bookending*“ Methodik (dazu war erforderlich, dass die vorherigen und folgenden Kulturen beide negative Kulturen waren, um ein negatives Ergebnis zu unterstellen, andernfalls wurde ein positives Ergebnis unterstellt). Beide zeigten in der Delamanid + OBR-Gruppe eine um 13 Tage kürzere mediane Zeit bis zur SCC ($p = 0,0281$ für LOCF und $p = 0,0052$ für „*Bookending*“).

Eine Delamanid-Resistenz (definiert als $MIC \geq 0,2$ µg/ml) wurde zu Beginn von Studie 204 bei 2 von 316 Patienten und zu Beginn von Studie 213 bei 2 von 511 Patienten festgestellt (4 von 827 Patienten [0,48 %]). Eine Delamanid-Resistenz trat bei 4 von 341 Patienten (1,2 %) auf, die in Studie 213 Delamanid nach Randomisierung über einen Zeitraum von 6 Monaten erhielten. Diese vier Patienten erhielten zusätzlich zu Delamanid nur zwei weitere Arzneimittel.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid in Kombination mit einer Basistherapie (*Background regimen* - BR) wurden in der Studie 242-12-232 (10 Tage

Pharmakokinetik), gefolgt von der Studie -233 (Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit), beides einarmige, offene Studien, die 37 Patienten mit einem medianen Alter von 4,55 Jahren (Bereich von 0,78 bis 17,60 Jahren) einschlossen, von denen 25 (67,6 %) asiatische und 19 (51,4 %) weibliche Patienten waren, untersucht.

Pädiatrische Patienten wurden in vier Gruppen eingeschlossen:

Gruppe 1: 12 bis 17 Jahre (7 Patienten), Gruppe 2: 6 bis 11 Jahre (6 Patienten), Gruppe 3: 3 bis 5 Jahre (12 Patienten) und Gruppe 4: 0 bis 2 Jahre (12 Patienten). Das mittlere Körpergewicht der Patienten zu Beginn der Studie insgesamt betrug 19,5 kg und in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 lag das mittlere Körpergewicht bei 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg bzw. 10,3 kg.

Die Patienten hatten eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB-Infektion und sollten gemäß der WHO-Empfehlung eine 26-wöchige Behandlung mit Delamanid + OBR und anschließend nur OBR erhalten. Die Patienten in den Gruppen 1 und 2 erhielten Filmtabletten. Die Delamanid-Dosis in Gruppe 1 betrug zweimal täglich 100 mg und in Gruppe 2 zweimal täglich 50 mg. Die angewendeten Dosen waren höher als die derzeit empfohlene gewichtsbezogene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen. Die Patienten in den Gruppen 3 und 4 erhielten Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Diese Darreichungsform für Kinder und Jugendliche ist nicht bioäquivalent zu den Filmtabletten. Patienten in Gruppe 3 erhielten zweimal täglich 25 mg und die Patienten in Gruppe 4 erhielten abhängig vom Körpergewicht Dosen zwischen zweimal täglich 10 mg und einmal täglich 5 mg. Die in Gruppe 4 angewendeten Dosen waren niedriger als die derzeit für Kinder und Jugendliche empfohlene gewichtsabhängige Dosierung.

Anhand der Daten aus den beiden Studien mit Kindern und Jugendlichen wurde eine Populations-PK-Analyse durchgeführt, um die Dosen bei pädiatrischen Patienten zu ermitteln, die eine vergleichbare Delamanid-Exposition bewirken würden, wie sie bei erwachsenen Patienten mit MDR-TB beobachtet wurde. Die Daten bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg waren zu begrenzt, um Dosen für diese Patientengruppe zu bestimmen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Delamanid nimmt, im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen, um das ca. 2,7-fache zu, wenn es mit einer Standard-Mahlzeit eingenommen wird. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden unabhängig von der Nahrungsaufnahme ungefähr 4 Stunden nach der Dosis erreicht.

Verteilung

Delamanid bindet stark an alle Plasmaproteine mit einer Gesamtplasmaproteinbindung von $\geq 99,5$ %. Delamanid zeigt ein großes apparentes Verteilungsvolumen (V/F von 2 100 l).

Biotransformation

Delamanid wird vor allem im Plasma durch Albumin und zu einem geringeren Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Bisher wurde das metabolische Profil von Delamanid noch nicht komplett aufgeklärt, und es besteht ein Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, wenn signifikante unbekannte Metaboliten entdeckt werden. Die identifizierten Metaboliten zeigen keine anti-mykobakterielle Aktivität, aber einige tragen zur QTc-Verlängerung bei, vor allem DM-6705. Die Konzentrationen der identifizierten Metaboliten nehmen fortschreitend zu und erreichen nach 6 bis 10 Wochen *Steady-State*.

Elimination

Delamanid wird aus dem Plasma mit einer Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 30 bis 38 Stunden eliminiert. Delamanid wird nicht im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Delamanid-Plasma-Exposition steigt unterproportional zur Dosis.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung mit den empfohlenen Delamanid-Dosen für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg (siehe Abschnitt 4.2) wurde eine ähnliche Plasma-Exposition wie bei Erwachsenen erreicht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Im Urin sind weniger als 5 % einer oralen Dosis von Delamanid nachweisbar. Eine leichte Nierenfunktionsstörung ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) scheint die Delamanid-Exposition nicht zu beeinflussen. Deshalb ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Es ist nicht bekannt, ob Delamanid und seine Metaboliten durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse signifikant entfernt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht für erforderlich gehalten. Delamanid wird bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In den klinischen Studien nahmen keine Patienten von ≥ 65 Jahren teil.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Delamanid und/oder seine Metaboliten besitzen das Potenzial, die kardiale Repolarisation über die Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Beim Hund wurden in Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation im lymphatischen Gewebe verschiedener Organe Schaummakrophagen beobachtet. Dieser Befund war teilweise reversibel; seine klinische Relevanz ist unbekannt. Beim Kaninchen zeigte sich in Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation eine hemmende Wirkung von Delamanid und/oder seinen Metaboliten auf die Vitamin-K-abhängige Blutgerinnung. Beim Kaninchen wurde in Reproduktionsstudien bei Gabe maternaltoxischer Dosen embryofetale Toxizität beobachtet. Pharmakokinetische Daten bei Tieren zeigten eine Ausscheidung von Delamanid/Metaboliten in die Muttermilch. In Ratten war die C_{max} für Delamanid in der Muttermilch 4-fach höher als im Blut. In Studien zur juvenilen Toxizität bei Ratten stimmten alle mit der Behandlung von Delamanid zusammenhängenden Befunde mit denen überein, die bei erwachsenen Tieren festgestellt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellosephthalat

Povidon

All-*rac*- α -Tocopherol

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Carmellose-Calcium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 8000
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung:
48 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/875/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

03/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.