

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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei erwachsenen Patienten 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

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

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 Delamanid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

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)
- Einnahme von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A (z. B. Carbamazepin) sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Daten vor zur Behandlung mit Delamanid über mehr als 24 aufeinanderfolgende Wochen.

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*.

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. Während der Behandlung sind Resistenzen gegen Delamanid aufgetreten. Das Risiko einer Selektion auf Resistenz gegen Delamanid scheint erhöht, wenn es mit einer unzureichenden Anzahl von Wirkstoffen verwendet wird, die voraussichtlich wirksam sind und/oder wenn diese zusätzlichen Wirkstoffe nicht zu den besonders wirksamen gegen *M. tuberculosis* gehören. Darüber hinaus gibt es begrenzte klinische Daten, die zeigen, dass die Hinzufügung von Delamanid zu Behandlungstherapien von MDR-TB mit Resistenzen gegen Rifampicin und Isoniazid, aber sonst empfindlich, die höchste Wirksamkeit erzielte, während die Verwendung von Delamanid als Bestandteil der besten verfügbaren Therapien, die zur Behandlung von XDR-TB zusammengestellt werden können, die geringste Wirksamkeit zeigte.

QT-Verlängerung

Bei mit Delamanid behandelten Patienten wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet. Diese Verlängerung nimmt in den ersten 6-10 Wochen der Behandlung langsam zu und stabilisiert sich danach. Die QTc-Verlängerung korreliert sehr eng mit dem Delamanid Hauptmetaboliten DM-6705. Plasmaalbumin

und CYP3A regulieren die Bildung bzw. den Stoffwechsel von DM-6705 (siehe Besondere Erwägungen unten).

Ausmaß der QT verlängernden Wirkung

In einer Placebo-kontrollierten Studie, in der bei Patienten mit MDR-TB zweimal täglich Delamanid 100 mg angewendet wurde, wurde nach 1 Monat ein mittlerer, für Placebo korrigierter Anstieg vom QTcF-Ausgangswert von 7.6 ms und nach 2 Monaten von 12.1 ms beobachtet. Bei 3 % der Patienten wurde zu mindestens einem Zeitpunkt im Verlauf der Studie eine Verlängerung von 60 ms oder mehr beobachtet und 1 Patient wies ein QTcF-Intervall > 500 ms auf (siehe Abschnitt 4.8). Es traten keine Fälle von Torsades de Pointes oder zeitlich im Zusammenhang stehende Ereignisse auf, die auf Proarrhythmie hindeuten.

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)
 - Triazol-Antimykotika
 - Pentamidin
 - Saquinavir
 - Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin).
- Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepridil, Diphemanil, Probuco, 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 CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit einem starken CYP3A-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 CYP3A-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

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

HIV-infizierte Patienten

Es gibt keine Erfahrungen über die Anwendung von Delamanid bei Patienten unter gleichzeitiger HIV-Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).

Begrenzte Daten zur Wirksamkeit von Delamanid

Die aktuellen Daten stammen aus einer randomisierten kontrollierten zweimonatigen Studie und einer sechsmonatigen offenen Verlängerungsphase der Studie sowie den Langzeitergebnissen nach Abschluss der MDR-TB-Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

Biotransformation und Ausscheidung

Bisher wurde das metabolische Profil von Delamanid beim Menschen noch nicht komplett aufgeklärt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Daher kann das Potenzial der klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen mit Delamanid und die möglichen Konsequenzen, einschließlich seiner Wirkung auf das QTc-Intervall, nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher wurden das metabolische Profil von Delamanid und seine Elimination noch nicht komplett aufgeklärt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Deltyba

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 Tenofovir (300 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 Tenofovir und Efavirenz, war aber in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die Lopinavir/Ritonavir enthielten, leicht erhöht.

Wirkungen von Deltyba 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 (300/720/1800 mg täglich) oder Ethambutol (1100 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 Tenofovir (300 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Delamanid in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, Tenofovir, 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

Es liegen nur sehr begrenzte Daten für die Anwendung von Delamanid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Deltyba bei Schwangeren wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Deltyba behandelt werden

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Pharmakokinetische Daten von Tieren zeigen, dass Delamanid und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen. Da ein potenzielles Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, während der Behandlung mit Deltyba nicht zu stillen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Deltyba 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 wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sollten jedoch angewiesen werden, nicht am Verkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie irgendeine Nebenwirkung bemerken, die ihre Fähigkeiten, diese Aktivitäten auszuführen, beeinflussen könnte (z. B. treten Kopfschmerzen und Tremor sehr häufig auf).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen basiert auf Daten einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie mit insgesamt 481 Patienten mit MDR-TB in der 321 Patienten Delamanid in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBR) erhielten. Aufgrund des begrenzten Umfangs der Datenbasis ist es derzeit nicht möglich, klar zwischen der OBR-Therapie und Delamanid als Ursache für die unten erwähnten Nebenwirkungen zu differenzieren.

Eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG wurde als das herausragende Sicherheitsproblem bei der Behandlung mit Delamanid identifiziert (siehe auch Abschnitt 4.4). Ein wichtiger Faktor, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls beiträgt, ist Hypoalbuminämie (insbesondere unter 2,8 g/dl). Weitere wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Angstzustände, Parästhesien und Tremor.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Delamanid behandelt wurden (d. h. Inzidenz > 10 %), sind Übelkeit (38,3 %), Erbrechen (33 %) und Schwindel (30,2 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der nachstehenden Tabelle aufgeführt sind, wurden bei mindestens einem der 321 Patienten, die in der doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie Delamanid erhielten, gemeldet. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden nach MedDRA Organsystem und der von MedDRA bevorzugten Terminologie aufgelistet. Innerhalb jeder einzelnen Organsystem-Klasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien von sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$), sehr selten ($<1/1.0000$) 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 gelegentlich	Häufigkeit häufig	Häufigkeit sehr häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster Oropharyngeale Candidose Pityriasis versicolor*		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie Thrombozytopenie	Anämie* Eosinophilie*	Retikulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydrierung Hypokalzämie Hypercholesterinämie	Hypertriglyceridämie	Hypokaliämie Appetitlosigkeit Hyperurikämie*
Psychiatrische Erkrankungen	Aggression Wahnvorstellungen vom Typ Verfolgungswahn Panikstörung Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung Neurose Dysphorie Psychische Störung Schlafstörungen	Psychotische Störung Erregung Angst und Angststörung Depressionen und depressive Stimmung Unruhe	Schlaflosigkeit

	Vermehrte Libido*		
Erkrankungen des Nervensystems	Lethargie Gleichgewichtsstörungen Nervenzurzelerschmerz Schlechter Schlaf	Periphere Neuropathie Somnolenz* Hypästhesie	Schwindel* Kopfschmerzen Parästhesie Tremor
Augenerkrankungen	Allergische Konjunktivitis*	Trockenes Auge* Photophobie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen	Tinnitus
Herzkrankungen	AV-Block ersten Grades Ventrikuläre Extrasystolen* Supraventrikuläre Extrasystolen		Herzklopfen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie Hämatome* Hitzewallungen*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Husten Oropharyngeale Schmerzen Rachenreizung Trockener Rachen* Rhinorrhö*	Hämoptysis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckstörungen (Dysphagie) Orale Parästhesie Abdominale Druckempfindlichkeit*	Gastritis* Obstipation* Bauchschmerz Unterbauchschmerzen Dyspepsie Abdominale Beschwerden	Erbrechen Durchfall* Übelkeit Oberbauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Störung der Leberfunktion		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie* Pustulöse eosinophile Follikulitis* Generalisierter Pruritus* Erythematöser Hautausschlag	Dermatitis Urtikaria Juckender Hautausschlag* Juckreiz* Makulopapulöser Hautausschlag* Hautausschlag* Akne Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Osteochondrose Muskelschwäche Muskel- und Skelettschmerzen* Flankenschmerz Gliederschmerzen	Arthralgie* Myalgie*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhaltung Dysurie* Nykturie	Hämaturie*	
Allgemeine Erkrankungen und	Hitzegefühl	Pyrexie* Brustschmerzen	Asthenie

Beschwerden am Verabreichungsort		Unwohlsein Beschwerden im Brustkorb* Periphere Ödeme*	
Untersuchungen	ST-Strecken-Senkung im EKG Erhöhte Transaminasen* Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit* Erhöhte Gammaglutamyltransferase* Abnahme der Kortisolspiegel im Blut Erhöhter Blutdruck	Zunahme der Kortisolspiegel im Blut	QT-Zeit im EKG verlängert

*Die Häufigkeit dieser Ereignisse war geringer für die kombinierte Delamanid plus OBR Gruppe im Vergleich zur Placebo plus OBR Gruppe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

Bei 9,9 % der Patienten, die zweimal täglich Delamanid 100 mg erhielten, wurden QT-Verlängerungen im EKG berichtet (Häufigkeitskategorie "häufig"), im Vergleich zu 3,8 % der Patienten, die Placebo + OBR erhielten. Dies ging nicht mit klinischen Symptomen einher. Die Inzidenz eines QTcF-Intervalls > 500 ms wurde als „gelegentlich“ eingestuft (1/321 Patienten) und nur bei einem Patienten beobachtet. Es wurden keine klinischen Symptome beobachtet und der Befund normalisierte sich wieder. Bei 12/321 Patienten in der gesamten Gruppe, die zweimal täglich Delamanid + OBR erhielten, trat eine Änderung des QTcF von > 60 ms versus 0 % unter Placebo + OBR auf.

Hypoalbuminämie ging mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls einher (siehe Abschnitt 4.4). Die Verlängerung des QT-Intervalls wurde als das herausragende Sicherheitsproblem bei der Behandlung mit Delamanid identifiziert. Daraus resultieren die in Abschnitt 4.3 beschriebenen Kontraindikationen und die Warnungen in Abschnitt 4.4. Wichtige Faktoren, die zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls beitragen, sind Hypoalbuminämie (insbesondere unter 2,8 g/dl) und Hypokaliämie. Daher werden sehr häufige Kontrollen der Albumin- und Serum-Elektrolyte-Werte und des EKGs empfohlen.

Herzklopfen

Bei Patienten, die zweimal täglich 100 mg Delamanid + OBR erhielten, betrug die Häufigkeit 8,1 % (Kategorie häufig), im Vergleich zu einer Häufigkeit von 6,3 % bei Patienten, die zweimal täglich Placebo + OBR erhielten.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)* 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: Antimykobakterielle Substanzen, Antibiotika, 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.

Empfindlichkeitstestung – Grenzwerte

Ein klinischer Breakpoint für Delamanid wurde noch nicht bestimmt. In klinischen Studien wurde Resistenz gegen Delamanid definiert als jedes Wachstum bei einer Konzentration von 0,2 µg/ml Delamanid, das größer ist als 1 % des Wachstums auf wirkstofffreien Kontrollkulturen auf einem Middlebrook-7H11-Medium.

Daten aus klinischen Studien

In der einzigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 161 MDR-TB-Patienten 8 Wochen lang Delamanid 100 mg zweimal täglich, zusammen mit einer individualisierten OBR, wie von der WHO empfohlen, verabreicht.

Die Zwei-Monats-Sputumkonversionsrate (SCC) (d. h. Keimwachstum von *Mycobacterium tuberculosis* zu keinem Keimwachstum in den ersten 2 Monaten) unter den Patienten, deren Sputumkultur am Studienbeginn positiv war, wird für die Delamanid plus OBR- und Placebo plus OBR-Behandlungsgruppen unten tabellarisch dargestellt:

	Patienten, die 100 mg BID + OBR erhielten	Patienten, die Placebo + OBR erhielten
SCC in MGIT [®] n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC auf festen Medien n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

MGIT[®] mykobakterielle Wachstumsindikatorröhrchen mit Flüssigmedien
n = Probanden mit SCC nach 2 Monaten

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Delyba eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von multiresistenter Tuberkulose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 Delamanid-Plasma-Exposition steigt unterproportional zur Dosis.

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 antimykobakterielle 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 30-38 Stunden eliminiert. Delamanid wird nicht im Urin ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

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.

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

4 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:

40 Tabletten.

48 Tabletten.

Braunglasflasche (Typ III) mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss, Polyester-Einsatz und Trockenmittelkanister:

50 oder 300 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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/1/13/875/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

<{MM.JJJ}>

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMPs durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Schulungsmaterialien vor der Markteinführung mit den Mitgliedstaaten abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung des Produktes das Format und den Inhalt der Schulungsmaterialien in allen Mitgliedsstaaten mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass allen Angehörigen des medizinischen Fachpersonals, die an der Verordnung, Ausgabe, Handhabung oder Verabreichung von Delyba beteiligt sind, entsprechende Schulungsmaterialien bereitgestellt werden.

1. Das Schulungsmaterial für Angehörige des medizinischen Fachpersonals muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Fachinformation
- Arzneimittelresistenz
- Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung
- Anwendung während der Schwangerschaft
- Anwendung während der Stillzeit.

2. Das Schulungsmaterial für Patienten, das über die Angehörige des medizinischen Fachpersonals bereitgestellt wird, um die Informationen in der Packungsbeilage zu unterstreichen und zu ergänzen. Es muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Anwendung während der Schwangerschaft
- Anwendung während der Stillzeit.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Durchführung einer konfirmatorischen Studie, die Delamanid als Zusatz zu einer optimalen Hintergrundtherapie in der zugelassenen Indikation untersucht: Phase-3-Studie zum Vergleich zwischen Delamanid 100 mg BID für 2 Monate + 200 mg QD für 4 Monate plus OBR für 18-24 Monate versus OBR für 18-24 Monate mit Placebo während der ersten 6 Monate.	Vorlage des Abschlussberichts: Bis Q2 2017
Um mit einer weiteren Studie, die das Verhältnis zwischen unterschiedlichen Dosierungen und der Sputumkultur-Konversion nach zwei Monaten und den Langzeitergebnissen untersucht, die Unsicherheiten bezüglich der Exposition und der antimikobakteriellen Aktivität auszuräumen: Um eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Delamanid 100 mg zweimal täglich für 2 Monate, gefolgt von Delamanid 200 mg einmal täglich für 4 Monate oder Delamanid 400 mg als tägliche Einzeldosis für 6 Monate bei erwachsenen Patienten mit multiresistenter Lungentuberkulose, nach einem mit CHMP vereinbarten Protokoll	Vorlage des Abschlussberichts: Bis Q4 2018

durchzuführen.	
----------------	--

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deltyba 50 mg Filmtabletten
Delamanid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 50 mg Delamanid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

40 Tabletten
~~48 Tabletten~~

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht zutreffend.

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/875/001 40 Filmtabletten
EU/1/13/875/004 48 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Delyba 50 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMVERPACKUNG FÜR FLASCHEN UND AUF DEM FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Delyba 50 mg Filmtabletten
Delamanid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 50 mg Delamanid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

50 Tabletten
300 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht zutreffend.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/875/002 50 Filmtabletten
EU/1/13/875/003 300 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Aluminium/Aluminium

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deltyba 50 mg Filmtabletten
Delamanid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kurztitel: OTSUKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

LOT

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Deltyba 50 mg Filmtabletten Delamanid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Deltyba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Deltyba beachten?
3. Wie ist Deltyba einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Deltyba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Deltyba und wofür wird es angewendet?

Deltyba enthält den Wirkstoff Delamanid, ein Antibiotikum zur Behandlung von Lungentuberkulose, die durch Bakterien verursacht wird, die von den zur Behandlung von Tuberkulose am häufigsten angewendeten Antibiotika nicht abgetötet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Deltyba beachten?

Deltyba darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Delamanid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie im Blut sehr niedrige Albuminspiegel haben.
- wenn Sie Arzneimittel (z. B. Carbamazepin) einnehmen, die ein bestimmtes Leberenzym, das sogenannte "CYP450 3A4", stark induzieren.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Deltyba einnehmen.

Bevor Sie beginnen, Deltyba einzunehmen und während der Behandlung, kann Ihr Arzt die Aktivität Ihres Herzens mit Hilfe eines EKGs (Elektrokardiogramm) untersuchen. Ihr Arzt kann auch einen Bluttest durchführen, um die Konzentration einiger Mineralien und Proteine, die wichtig für die Funktion des Herzens sind, zu überprüfen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Bedingungen auf Sie zutrifft:

- wenn die Konzentrationen von Albumin, Kalium, Magnesium oder Kalzium in Ihrem Blut verringert sind
- wenn Sie darüber informiert wurden, dass Sie Herzprobleme haben, zum Beispiel eine langsame Herzfrequenz (Bradykardie) oder in der Vergangenheit einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) hatten.
- wenn Sie an einem sogenannten angeborenem Long-QT-Syndrom oder einer schweren Herzerkrankung oder an Herzrhythmusstörungen leiden.
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben.
- wenn Sie mit HIV infiziert sind.

Kinder

Deltyba ist für Kinder unter 18 Jahren nicht geeignet.

Einnahme von Deltyba zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel handelt:

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, um einen anormalen Herzrhythmus (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol) zu behandeln
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin) oder zur Behandlung von Depressionen einnehmen
- wenn Sie bestimmte Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Moxifloxacin, Sparfloxazin, Pentamidin oder Saquinavir) einnehmen
- wenn Sie Triazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol) einnehmen
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von allergischen Reaktionen (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin) einnehmen
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Cisaprid (zur Behandlung von Magenbeschwerden), Droperidol (gegen Erbrechen und Migräne), Domperidon (gegen Übelkeit und Erbrechen), Diphemanil (zur Behandlung von Magenbeschwerden oder übermäßigem Schwitzen), Probucool (senkt den Cholesterinspiegel im Blut), Levomethadyl oder Methadon (zur Behandlung von Opiat-Sucht), Vinca-Alkaloide (Anti-Krebs-Medikamente) oder Arsentrioxid (zur Behandlung bestimmter Formen von Leukämie)
- wenn Sie HIV-Arzneimittel einnehmen, die Lopinavir/Ritonavir enthalten

Sie könnten ein höheres Risiko für gefährliche Veränderungen des Herzrhythmus haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Deltyba kann das ungeborene Kind schädigen. Es wird üblicherweise nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen.

Informieren Sie bitte unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird den Nutzen einer Einnahme von Deltyba gegen das Risiko für Ihr Kind und für Sie abwägen, wenn Sie schwanger sind.

Es ist nicht bekannt, ob Delamanid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird nicht empfohlen, während einer Behandlung mit Deltyba zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Deltyba Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Wenn Sie Nebenwirkungen verspüren, die Ihre Konzentrationsfähigkeit und Ihr Reaktionsvermögen beeinträchtigen, dürfen Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

Deltyba enthält Lactose-Monohydrat.

Sollten Sie an einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zuckerarten leiden, wenden Sie sich bitte vor der Einnahme dieses Arzneimittels an Ihren Arzt.

3. Wie ist Deltyba einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt, wie von Ihrem Arzt verordnet, zweimal täglich (morgens und abends) zwei 50-mg-Tabletten. Die Tabletten sollten während oder direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten mit Wasser schlucken.

Wenn Sie eine größere Menge von Delyba eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihr lokales Krankenhaus, wenn Sie mehr Tabletten als Ihre verordnete Dosis eingenommen haben. Nehmen Sie Ihre Arzneimittelpackung mit, damit klar ist, welches Arzneimittel Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Delyba vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Delyba abbrechen

Beenden Sie die Einnahme der Tabletten **NUR**, wenn Ihr Arzt Ihnen das empfiehlt. Wenn Sie die Einnahme zu früh beenden, könnten sich die Bakterien wieder vermehren und resistent gegen Delamanid werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der aufgelisteten Nebenwirkungen wird nach folgendem System definiert:

Sehr häufig: bei mehr als 1 von 10 Behandelten

Häufig: bei bis zu 1 von 10 Behandelten

Gelegentlich: bei bis zu 1 von 100 Behandelten

Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Delyba, die sehr häufig berichtet wurden:

- Unregelmäßiger und/oder sehr kräftiger Herzschlag
- Erbrechen
- Übelkeit
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Kopfschmerzen
- Kribbeln, Brennen, Prickeln oder Taubheitsgefühl der Haut (Parästhesien)
- Zittern (Tremor)
- Appetitlosigkeit
- Schwindel
- Tinnitus (ständiges Geräusch im Ohr, ohne dass ein Geräusch tatsächlich vorhanden ist)
- Ausgeprägte Lethargie
- Gelenk- oder Muskelschmerz
- Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten
- Zunahme der Zahl an unreifen roten Blutkörperchen
- Niedrige Kaliumspiegel im Blut
- Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut
- Bluthusten
- Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG)

Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Delyba, die häufig berichtet wurden:

- Blutarmut (Anämie)
- Erhöhte Anzahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Erhöhte Konzentration von bestimmten Blutfetten (Triglyceriden)
- Psychotische Störung
- Erregung
- Angstzustände
- Depression
- Unruhe
- Nervenschäden, die Taubheit oder Schmerzen (Brennen) oder Kribbeln in Händen oder Füßen verursachen
- Benommenheit
- Vermindertes Berührungsgefühl
- Trockenes Auge
- Verminderte Verträglichkeit der Augen für helles Licht
- Ohrenschmerzen
- Erhöhung des Blutdrucks (Hypertonie)
- Verringerung des Blutdrucks (Hypotonie)
- Blutergüsse
- Hitzewallungen
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Schmerzen im Mund oder Hals
- Rachenreizung
- Trockener Rachen
- Laufende Nase
- Brustschmerzen
- Gastritis
- Verstopfung
- Verdauungsstörung
- Dermatitis
- Nesselausschlag
- Juckreiz
- Papeln (kleine Hautquaddeln)
- Hautausschlag
- Akne
- Vermehrtes Schwitzen
- Eine Knochenerkrankung namens Osteochondrose
- Muskelschwäche
- Knochenschmerzen
- Flankenschmerz
- Schmerzen in Armen und Beinen
- Blut im Urin
- Fieber
- Brustschmerzen
- Unwohlsein
- Beschwerden im Brustkorb
- Schwellungen an Füßen, Beinen oder den Knöcheln
- Erhöhte Werte bei Blutuntersuchungen für das Hormon Kortisol

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Delyba gelegentlich berichtet wurden:

- Herpes Zoster
- Mundsoor
- Hefepilzinfektion der Haut (Tinea versicolor)
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)

- Niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie)
- Dehydrierung
- Niedrige Calciumspiegel im Blut
- Hohe Cholesterinspiegel im Blut
- Aggression
- Paranoia
- Panikattacken
- Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung
- Neurose
- Gefühl allgemeiner emotionaler und mentaler Beschwerden
- Psychische Abweichungen
- Schlafstörungen
- Steigerung der Libido
- Lethargie
- Gleichgewichtsstörungen
- Regionale Schmerzen
- Allergische Bindehautentzündung
- Herzrhythmusstörungen
- Schluckbeschwerden
- Ungewohnter Geschmack im Mund
- Druckschmerzhaftigkeit im Bauch
- Haarausfall
- Juckende oder gerötete Haut um die Haarwurzeln
- Harnverhaltung
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Vermehrter nächtlicher Harndrang
- Hitzegefühl
- Abnormale Blutgerinnungswerte (verlängerte APPT)
- Abnormale Blutwerte bei Untersuchungen, die eine Aussage über die Funktion der Leber, der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse ermöglichen
- Verringerte Werte bei Blutuntersuchungen für das Hormon Kortisol
- Erhöhter Blutdruck

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Delyba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach „EXP:“ oder „Verwendbar bis/Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Delyba enthält

- Der Wirkstoff ist: 50 mg des Wirkstoffs Delamanid pro Filmtablette.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellosephthalat, Povidon, All-rac- α -Tocopherol, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Carmellose-Calcium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid, Talkum, Eisenoxid (E172).

Wie Delyba aussieht und Inhalt der Packung

Delyba 50 mg sind runde, gelbe Filmtabletten.

Delyba ist in Packungen mit 40 oder 48 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder in Braunglasflaschen mit 50 oder 300 Tabletten erhältlich. Die Flasche enthält Behälter mit einem Trockenmittel, um die Tabletten trocken zu halten. Bitte lassen Sie die Behälter in der Flasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.