

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg delamaniidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ümmargune kollane õhukese polümeerikattega tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Deltyba on näidustatud osana sobivast pulmonaalse multiresistentse tuberkuloosi (MDR-TB) kombineeritud raviskeemist, kui resistentsuse või taluvuse tõttu ei ole võimalik kasutada mõnda teist efektiivset raviskeemi (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest ravijuhistest.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi delamaniidiga peab alustama ja jälgima arst, kes on kogenud multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e ravis.

Delamaniidi tuleb alati manustada osana sobivast multiresistentse tuberkuloosi kombineeritud raviskeemist (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Pärast 24-nädalase delamaniidravi lõppu tuleb ravi sobiva kombineeritud raviskeemiga jätkata vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni juhistele.

Delamaniidi soovitatakse manustada otseselt kontrollitava ravina (OKR).

#### Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutele on 100 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul.

*Eakad (> 65 aasta vanused)*

Eakate kohta andmed puuduvad.

*Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Delamaniidi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel puuduvad andmed ja selle kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Delamaniidi kasutamine mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Delamaniidi ohutus ja efektiivsus lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Delamaniidi tuleb võtta koos toiduga.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Seerumi albumiin < 2,8 g/dl (vt lõik 4.4 seoses kasutamisega patsientidel seerumi albumiiniga  $\geq 2,8$  g/dl).
- Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt karbamasepiin) kasutamine.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Puuduvad andmed ravi kohta delamaniidiga enam kui 24 järjestikuse nädala jooksul.

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta järgmiste seisundite puhul:

- ekstrapulmonaalne tuberkuloos (nt närvisüsteem, luud),
- muude mükobakterite liikide poolt peale *M. tuberculosis* kompleks põhjustatud infektsioonid,
- latentsed *M. tuberculosis* infektsioonid.

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta osana kombineeritud raviskeemidest, mida kasutatakse ravimtundliku *M. tuberculosis* raviks.

Delamaniidi võib kasutada ainult sobivas kombineeritud raviskeemis multiresistentse kopsutuberkuloosi raviks vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni soovistele, et vältida resistentsust delamaniidile.

Ravi ajal on esinenud resistentsust delamaniidi suhtes. Delamaniidi suhtes resistentsuse tekkimise riski suurendab selle kasutamine koos väheste prognoositult aktiivsete ainetega ja/või kui need täiendavad ained ei olnud kõige efektiivsemateks *M. tuberculosis*'e vastasteks aineteks peetavate hulgas. Lisaks viitavad piiratud kliinilised andmed, et suurima efektiivsuse andis delamaniidi lisamine rifampitsiini ja isoniasiidiga suhtes resistentsel, kuid muus osas tundliku multiresistentse tuberkuloosi raviskeemidele, samas kui delamaniidi kasutamine eriti ravimresistentse tuberkuloosi parimate saadaolevate raviskeemide osana, mida oli võimalik koostada, oli seotud kõige väiksema efektiivsusega.

#### QT-intervalli pikenemine

Delamaniidiga ravitud patsientidel on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Pikenemine suureneb aeglaselt esimese 6...10 ravinädala jooksul ja jääb seejärel stabiilseks. QTc pikenemine korreleerub tugevalt delamaniidi peamise metaboliidi DM-6705-ga. Plasma albumiin ja CYP3A4 reguleerivad vastavalt DM-6705 tekkimist ning metabolismi (vt lõik Erikaalutlused allpool).

#### *QT-intervalli pikendava toime ulatus*

Platseebokontrollitud uuringus multiresistentse tuberkuloosiga patsientidel, kes said 100 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas, oli keskmine platseeboga korrigeeritud QTcF-i pikenemine 7,6 ms 1. kuul ja 12,1 ms 2. kuul. 3%-l patsientidest esines suurenemine 60 ms või rohkem mingil ajal uuringu jooksul ja 1 patsiendil

esines QTcF-i intervall > 500 ms (vt lõik 4.8). *Torsade de pointes*'i juhte või ajaliselt seotud sündmusi, mis viitaksid proarütmiatele, ei esinenud.

#### *Üldised soovitused*

Enne ravi alustamist delamaniidiga ja kogu ravikuuri ajal üks kord kuus on soovitatav teha elektrokardiogramme (EKG). Kui enne delamaniidi esimest annust või delamaniidravi ajal tekib QTcF > 500 ms, ei tohi delamaniidravi alustada või see tuleb katkestada. Kui QTc-intervalli kestus ületab mees-/naispatsiendil 450/470 ms ravi ajal delamaniidiga, tuleb neid patsiente sagedamini EKG-ga jälgida. Ravi algul on soovitatav teha ka seerumi elektrolüütide, nt kaaliumi analüüs ja võimalikud kõrvalekalded korrigeerida.

#### *Erikaalutlused*

##### *Kardiaalsed riskitegurid*

Ravi delamaniidiga ei tohi alustada järgmiste riskiteguritega patsientidel, välja arvatud juhul, kui arvatakse, et delamaniidi võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid. Selliste patsientide EKG-d tuleb kogu delamaniidiga ravimise jooksul väga sageli jälgida.

- Teadaolev kaasasündinud QTc-intervalli pikenemine või ükskõik milline kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli, või QTc > 500 ms.
- Anamneesis sümptomaatilised südame rütmihäired või kliiniliselt oluline bradükardia.
- Kõik kardiaalsed seisundid, mis soodustavad arütmia, nagu raske hüpertensioon, vasaku vatsakese hüpertroofia (sealhulgas hüpertroofiline kardiomiopaatia) või südame paispuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon.
- Elektrolüütide häired, eriti hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneemia.
- Ravimite kasutamine, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli. Nende hulka kuuluvad (kuid mitte ainult):
  - antiarütmikumid (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, prokaiinamiid, kinidiin, hüdrokinidiin, sotalool);
  - neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, kloorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin), antidepressandid;
  - teatud antimikroobsed ravimid, sealhulgas:
    - makroliidid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin),
    - moksifloksatsiin, sparfloksatsiin (vt lõik 4.4 seoses kasutamisega koos teiste fluorokinoloonidega),
    - triasoolsed seenevastased ravimid,
    - pentamidiin,
    - sakvinaaviir,
  - teatud mittesedatiivsed antihistamiinikumid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- tsisapriid, droperidool, domperidoon, bepridiil, difemaniil, probukool, levometadüül, metadoon, *vinca* alkaloidid, arseentrioksiid.

##### *Hüpoalbumineemia*

Multiresistentse tuberkuloosi kliinilises uuringus seostati delamaniidiga ravitud patsientidel hüpoalbumineemiat suurenenud QTc-intervalli pikenemise riskiga. Delamaniid on vastunäidustatud patsientidele, kelle albumiin on < 2,8 g/dl (vt lõik 4.3). Patsientidel, kellel on delamaniidravi alustamisel seerumi albumiinitase < 3,4 g/dl või seerumi albumiinitase langeb sellesse vahemikku ravi ajal, tuleb korduvalt jälgida EKG-d kogu delamaniidravi jooksul.

##### *Manustamine koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega*

Delamaniidi koos CYP3A4 tugeva inhibiitoriga (lopinaviir/ritonaviir) manustamisele kaasnes metaboliidi DM-6705 ekspositsiooni 30% suurenemine, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu on soovitatav korduvalt jälgida EKG-d kogu delamaniidravi jooksul, kui peetakse vajalikuks manustada delamaniidi koos mõne CYP3A4 tugeva inhibiitoriga.

##### *Delamaniidi manustamine koos kinoloonidega*

Kõik QTcF-i pikenemised üle 60 ms olid seotud samaaegse fluorokinoloonide kasutamisega. Seetõttu, kui multiresistentse tuberkuloosi adekvaatse raviskeemi koostamiseks peetakse vältimatuks nende samaaegset manustamist, on soovitatav korduvalt jälgida EKG-d kogu delamaniidravi jooksul.

#### Maksafunktsiooni kahjustus

Deltyba kasutamine mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2 ja 5.2).

#### HIV-infektsiooniga patsiendid

Delamaniidi kasutamise kogemused samaaegset HIV-ravi saavatel patsientidel puuduvad (vt lõik 4.5).

#### Piiratud andmed delamaniidi efektiivsuse kohta

Praegused tõendid pärinevad ühest 2-kuulise kestusega randomiseeritud kontrollitud uuringust ja ühest 6-kuulise kestusega avatud jätkuuringust lisaks pikaajalistele lõpptulemustele, mis koguti pärast multiresistentse tuberkuloosi ravi lõppu (vt lõik 5.1).

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Delamaniidi komplektne metaboolne profiil inimesel ei ole veel täielikult välja selgitatud (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Seetõttu ei saa kindlalt prognoosida võimalikke delamaniidiga esinevaid kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid ja võimalikke tagajärgi, sealhulgas kogutoimet QTc-intervallile.

#### Abiained

Deltyba õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinevad pärilikud häired galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kogu delamaniidi metaboolset profiili ja eritumisviisi ei ole veel täielikult välja selgitatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Muude ravimite toime Deltybale

##### *Tsütokroom P450 3A4 indutseerijad*

Ravimite koostoimete kliinilised uuringud tervetel osalejatel näitasid delamaniidi ekspositsiooni vähenemist kuni 45% pärast 15-päevast tsütokroom P450 (CYP) 3A4 tugeva indutseerija (rifampitsiin 300 mg ööpäevas) samaaegset manustamist koos delamaniidiga (200 mg ööpäevas). Nõrga indutseerija efavirensi kasutamisel ei täheldatud delamaniidi ekspositsiooni kliiniliselt olulist vähenemist manustamisel annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva jooksul kombinatsioonis delamaniidi annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.

##### *HIV-ravimid*

Ravimite koostoimete kliinilistes uuringutes tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (100 mg kaks korda ööpäevas) ja koos tenofoviiriga (300 mg ööpäevas) või lopinaviiri/ritonaviiriga (400/100 mg ööpäevas) 14 päeva jooksul ja koos efavirensiga (600 mg ööpäevas) 10 päeva jooksul. Delamaniidi ekspositsioon jäi samaks (vahe < 25%) HIV-ravimite tenofoviiri ja efavirensiga, kuid suurenes veidi lopinaviiri/ritonaviiri sisaldava kombineeritud HIV-ravimi kasutamisel.

#### Deltyba toime muudele ravimitele

*In vitro* uuringud näitasid, et delamaniid ei inhibeeri CYP450 isosüüme.

*In vitro* uuringud näitasid, et delamaniid ja selle metaboliidid ei avaldanud mõju transporteritele (MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP kontsentratsioonides, mis ületasid ligikaudu 5...20-kordselt  $C_{max}$ -i püsikontsentratsiooni. Et kontsentratsioonid sooles võivad olla palju suuremad kui need kordades  $C_{max}$ -i ületavad kontsentratsioonid, esineb võimalus, et delamaniid mõjutab transportereid.

##### *Tuberkuloosiravimid*

Ravimite koostoime kliinilises uuringus tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (200 mg ööpäevas) ja koos rifampitsiini/isoniasiidi/pürasinatiidiga (300/720/1800 mg ööpäevas) või etambutooliga (1100 mg ööpäevas) 15 päeva jooksul. Samaaegselt kasutatavate tuberkuloosiravimite (rifampitsiini/isoniasiidi/pürasinatiidi) ekspositsiooni see ei mõjutanud. Kasutamine samaaegselt delamaniidiga suurendas oluliselt, ligikaudu 25% võrra etambutooli püsikontsentratsioone vereplasmas, kuid selle kliiniline olulisus ei ole teada.

#### *HIV-ravimid*

Ravimite koostoimete kliinilises uuringus tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (100 mg kaks korda ööpäevas) ja koos tenofoviiriga (300 mg), lopinaviiri/ritonaviiriga (400/100 mg) 14 päeva jooksul ja koos efavirensiga (600 mg ööpäevas) 10 päeva jooksul. Delamaniidi kasutamine koos HIV-ravimite tenofoviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja efavirensiga nende ravimite ekspositsiooni ei mõjutanud.

#### *Potentsiaalselt QTc-intervalli pikendavad ravimid*

Delamaniidi kasutamisega patsientidel, kes juba saavad ravimeid, mida seostatakse QT-intervalli pikenemisega, peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4). Moksifloksatsiini manustamist koos delamaniidiga multiresistentse tuberkuloosiga patsientidele ei ole uuritud. Moksifloksatsiini kasutamine delamaniidravi saavatel patsientidel ei ole soovitatav.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Delamaniidi kasutamise kohta rasedatel on väga vähe andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Deltybat ei ole soovitatav kasutada rasedatel ja fertiilses eas naistel, välja arvatud juhul, kui nad kasutavad usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas see ravimpreparaat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kättesaadavad farmakokineetilised andmed loomade kohta näitavad delamaniidi ja/või selle metaboliitide eritumist piima. Delamaniidravi ajal ei ole potentsiaalne risk imetatavale lapsele välistatud, mistõttu naistel soovitatakse ravi ajal Deltybaga mitte imetada.

### Fertiilsus

Deltyba ei mõjutanud isas- ega emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed delamaniidi toime kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsientidel tuleb siiski soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid, kui neil tekib kõrvaltoimeid, mis võivad neid tegevusi mõjutada (näiteks väga sage on peavalu ja treemor).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb topeltpimedas kontrollitud kliinilise uuringu andmetel, kus osales 481 multiresistentse tuberkuloosiga patsienti, kellest 321 kasutasid delamaniidi koos optimaalse taustaraviskemiga. Selle andmekogu piiratud suuruse tõttu ei ole praegu võimalik selgelt kindlaks teha, kas alltoodud kõrvaltoimete põhjuseks on optimaalne taustaravi või delamaniid.

Elektrokardiogrammil QTc-intervalli pikenemine on delamaniidravi kõige olulisem ohutusprobleem (vt ka lõik 4.4). Põhiline tegur, mis soodustab QTc-intervalli pikenemist, on hüpoalbumineemia (eriti alla 2,8 g/dl). Muud olulised kõrvaltoimed on ärevus, paresteesiad ja treemor.

Delamaniidiga ravitud patsientide kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed (st esinemissagedus > 10%) on iiveldus (38,3%), oksendamine (33%) ja pearinglus (30,2%).

### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimetest teatati vähemalt ühel 321 patsiendist, kes said delamaniidi ülalmainitud topeltpeimesdas platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja eelistermini alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud järgmiste sageduskategooriate alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel. Delamaniidi kõrvaltoimed

Organsüsteem	Sagedus aeg-ajalt	Sagedus sage	Sagedus väga sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vöötohatis Orofarüingeaalne kandidoos <i>Tinea versicolor</i> *		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia Trombotsütopeenia	Aneemia* Eosinofiilia*	Retikulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Dehüdratsioon Hüpokaltseemia Hüperkolesteroleemia	Hüpertriglütserideemia	Hüpokaleemia Söögiisu vähenemine Hüperurikeemia*
Psühhiaatrilised häired	Agressiivsus Luululine häire, jälitustüüpi Paanikahäire Kohastumishäire depressiivse meeleoluga Neuroos Düsfooria Vaimsed häired Unehäire Libiido suurenemine*	Psühhootiline häire Erutus Ärevus ja ärevushäire Depressioon ja masendunud meeleolu Rahutus	Unetus
Närvisüsteemi häired	Letargia Tasakaaluhäire Radikulaarne valu Une halb kvaliteet	Perifeerne neuropaatia Unisus* Hüpesteesia	Pearinglus* Peavalu Paresteesia Treemor
Silma kahjustused	Allergiline konjunktiviit*	Silmade kuivus* Fotofoobia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kõrvavalu	Tinnitus
Südame häired	Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad Ventrikulaarsed ekstrasüstolid* Supraventrikulaarsed ekstrasüstolid		Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon Hematoom* Kuumahood*	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe Köha Suu- ja neeluvalu Kurguärritus Kurgu kuivus* Rinorröa*	Veriköha

Seedetrakti häired	Düsfaagia Oraalne paresteesia Kõhu hellus*	Gastriit* Kõhukinnisus* Kõhuvalu Alakõhuvalu Düspepsia Kõhuvaevused	Oksendamine Kõhulahtisus* Iiveldus Ülakõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	Ebanormaalne maksatalitus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia* Eosinofiilne pustuloosne follikuliit* Generaliseerunud sügelus* Erütematoosne lööve	Dermatiit Urtikaaria Sügelev lööve* Sügelus* Makulo-papuloosne lööve* Lööve* Akne Hüperhidroos	
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused		Osteokondroos Lihasnõrkus Lihas-skeleti valu* Valu küljes Jäsemevalu	Artralgia* Müalgia*
Neerude ja kuseteede häired	Uriinipeetus Düsuuria* Noktuuria	Hematuuria*	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Püreksia* Valu rindkeres Halb enesetunne Ebamugavustunne rinnus* Perifeerne turse*	Asteenial
Uuringud	Elektrokardiogrammil ST-segmendi depressioon Transaminaaside sisalduse suurenemine* Aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine* Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine* Vere kortisoolisisalduse vähenemine Vererõhu tõus	Vere kortisoolisisalduse suurenemine	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil

\* Nende kõrvaltoimete sagedus oli väiksem kombineeritud delamaniidi- ja optimaalse taustravi rühmas võrreldes platseebo- ja optimaalse taustravi rühmaga.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *QT-intervalli pikenemine EKG-l*

QT-intervalli pikenemist elektrokardiogrammil esines 9,9% patsientidest, kes kasutasid delamaniidi 100 mg kaks korda ööpäevas (sageduskategooria: sage) võrreldes 3,8%-ga patsientidest, kes kasutasid platseebot + optimaalset taustravi. Selle kõrvaltoimega kliinilisi sümptomeid ei kaasnenud. QTcF-intervalli > 500 msek esines aeg-ajalt ja täheldati ühel patsiendil (1/321 patsiendist). Kliinilisi sümptomeid tal ei tekkinud ja näht kadus. Delamaniidi kaks korda ööpäevas koos optimaalse taustaviskeemiga kasutanud rühmas tekkis QTcF muutus > 60 ms kokku 12/321 patsiendil võrreldes 0%-ga platseebot koos optimaalse taustaviskeemiga kasutanutel. Hüpoalbumineemia esinemist seostati QTc-intervalli pikenemise suurenenud riskiga (vt lõik 4.4). On leitud, et QTc-intervalli pikenemine on delamaniidravi kõige olulisem ohutusprobleem. Selle tulemuseks on lõigus 4.3 kirjeldatud vastunäidustus ja lõigus 4.4 kirjeldatud hoiatused. Põhilised tegurid, mis



soodustavad QTc-intervalli pikenemist, on hüpoalbumineemia (eriti alla 2,8 g/dl) ja hüpokaleemia. Seetõttu soovitatakse korduvalt jälgida albumiinisaldust, seerumi elektrolüüte ja EKG-d.

#### Siidamepekslemine

Patsientidel, kes kasutasid 100 mg delamaniidi + optimaalset taustravi kaks korda ööpäevas, oli esinemissagedus 8,1% (esinemissageduse kategooria: sage) võrreldes 6,3%-ga patsientidest, kes kasutasid platseebot + optimaalset taustravi kaks korda ööpäevas.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Delamaniidi üleannustamist kliinilistes uuringutes ei täheldatud. Täiendavad kliinilised andmed näitavad siiski, et annust 200 mg kaks korda ööpäevas, s.t kokku 400 mg delamaniidi ööpäevas võtvate patsientide üldine ohutusprofiil on võrreldav soovitatavat annust 100 mg kaks korda ööpäevas võtvate patsientidega. Samas esines teatavaid reaktsioone sagedamini ning QT-intervalli pikenemise esinemissagedus suurenes seoses annusega.

Üleannustamise raviks tuleb kohe rakendada meetmeid delamaniidi eemaldamiseks seedetraktist ja anda vajaduse korral toetavat ravi. Vajalik on EKG sage jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, antibiootikumid, ATC-kood: J04AK06.

#### Toimemehhanism

Delamaniidi farmakoloogiline toimemehhanism hõlmab mükobakterite rakuseina komponentide metoksümükoöl- ja ketümükoölhappe sünteesi inhibeerimist. Delamaniidi tuvastatud metaboliidid mükobakterite vastast aktiivsust ei näita.

#### Aktiivsus spetsiifiliste patogeene suhtes

Delamaniidil puudub *in vitro* aktiivsus muude bakteriliikide vastu peale mükobakterite.

#### Resistentsus

Mükobakterite delamaniidivastase resistentsuse mehhanismiks arvatakse olevat mutatsioon ühes koensüüm F420 5 geenist. Mükobakterite delamaniidivastase spontaanse resistentsuse esinemissagedus *in vitro* oli sarnane isoniaiidile ja suurem kui rifampitsiini puhul. Ravi ajal on dokumenteeritud delamaniidivastast resistentsust (vt lõik 4.4). Delamaniidil puudub ristresistentsus praegu kasutusel olevate tuberkuloosiravimitega.

#### Tundlikkuse testimise murdepunktid

Kliinilistes uuringutes on resistentsust delamaniidile määratletud kasvuna delamaniidi kontsentratsiooni 0,2 µg/ml korral, mis on rohkem kui 1% ravimiga kontrollisöötme kasvudest Middlebrook 7H11 söötmes.

#### Kliiniliste uuringute andmed

Ühes topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus said 161 multiresistentse tuberkuloosiga patsienti 8 nädalat ravi delamaniidiga 100 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatud optimaalse taustraviskeemiga. Kahekuuline röga konversioon (SCC) (st *Mycobacterium tuberculosis*'e kasv kuni kasvu puudumine esimese 2 kuu jooksul), mida täheldati patsientidel, kelle rögakultuur oli positiivne uuringu alguses, on toodud allolevas tabelis delamaniidi pluss optimaalse taustraviskeemi ja platseebo pluss optimaalse taustraviskeemi ravirühmades.

	Patsiendid, kes randomiseeriti saama 100 mg kaks korda ööpäevas + optimaalset taustraviskeemi	Patsiendid, kes randomiseeriti saama platseebot + optimaalset taustraviskeemi
SCC MGIT®-is n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC tahkel söötmel n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® *Mycobacterium*'i kasvu indikaatoruub-vedelsöötme süsteem

n = osalejate arv SCC-ga 2. kuul

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Delytbyga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta multiresistentse tuberkuloosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimipreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimipreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Delamaniidi suukaudne biosaadavus on selle manustamisel koos standardse toidukorraga ligikaudu 2,7 korda parem kui tühja kõhuga manustamisel. Delamaniidi ekspositsioon plasmas suureneb annuse suurenedes vähem kui proportsionaalselt.

### Jaotumine

Delamaniid seondub tugevalt kõikide plasmavalkudega, seondudes üldvalguga  $\geq 99,5\%$  ulatuses.

Delamaniidil on suur hinnanguline jaotusmaht ( $V_z/F$  2100 l).

### Biotransformatsioon

Delamaniidi metaboliseerib plasmas eelkõige albumiin ja vähemal määral CYP3A4. Delamaniidi metabolismi profiil ei ole täielikult välja selgitatud ja võib tekkida koostoimeid teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega, kui avastatakse olulisi teadmata metaboliite. Väljaselgitatud metaboliitidel puudub mükobakteri vastane aktiivsus, kuid osa neist, põhiliselt DM-6705, aitavad kaasa QTc-intervalli pikenemisele. Väljaselgitatud metaboliitide kontsentratsioonid järjest suurenevad kuni püsikontsentratsioonini pärast 6 kuni 10 nädala möödumist.

### Eritumine

Delamaniid kaob plasmast 30–38-tunnise  $t_{1/2}$  jooksul. Delamaniid ei eritu uriiniga.

### Erirühmad

#### Lapsed

Lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

#### *Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Uriiniga eritub vähem kui 5% delamaniidi suukaudsest annusest. Kerge neerufunktsiooni kahjustus ( $50 \text{ ml/min} < \text{kreatiniini kliirens} < 80 \text{ ml/min}$ ) ei näi delamaniidi ekspositsiooni mõjutavat. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole seetõttu annuse kohandamine vajalik. Ei ole teada, kas delamaniidi ja selle metaboliite saab hemodialüüsi või peritoneaalse dialüüsiga olulisel määral eemaldada.

#### *Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole delamaniidi soovitatav kasutada.

*Eakad patsiendid ( $\geq 65$  aastat)*

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses  $\geq 65$  aastat.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Delamaniid ja/või selle metaboliidid võivad potentsiaalselt mõjutada südame repolarisatsiooni hERG-kaaliumikanalite blokeerimise kaudu. Koertel täheldati korduva annuse toksilisuse uuringutes erinevate elundite lümfikoes vaht-makrofaage. See leid oli osaliselt pöörduv; leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada. Küülikute korduva annuse toksilisuse uuringutes täheldati delamaniidi ja/või selle metaboliitide inhibeerivat toimet K-vitamiinist sõltuval vere hüübimisele. Küüliku reproduktiooni uuringutes täheldati emasloomale toksilistes annustes toksilisust embrüole ja lootele. Loomkatsete farmakokineetilised andmed näitasid delamaniidi/metaboliitide eritumist piima. Imetavatel rottidel oli delamaniidi  $C_{\max}$  rinnapiimas 4 korda suurem kui veres.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti sisu

hüpromelloosftalaat

povidoon

*all-rac-alfa*-tokoferool

mikrokristalliline tselluloos

naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)

kaltsiumkarmelloos

koloidne hüdreeritud ränidioksiid

magneesiumstearaat

laktoosmonohüdraat

#### Õhuke polümeerikate

hüpromelloos

makrogool 8000

titaandioksiid

talk

kollane raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblister:

40 tabletti.

48 tabletti.

Oranž (III tüüpi) klaaspudel polüpropüleenist lastekindla korgiga, polüestrist tihendi ja kuivatusaine kanistri(te)ga:  
50 või 300 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/875/001-004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 Aprill 2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3 Märts 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab koolitusmaterjalid enne turustamist kooskõlastama liikmesriikidega.

Müügiloa hoidja kooskõlastab koolitusmaterjalide sisu ja vormi igas liikmesriigis riikliku pädeva asutusega ja võtab need kasutusele enne turustamist.

Müügiloa hoidja tagab, et kõik tervishoiutöötajad, kes tegelevad Delyba väljakirjutamise, väljastamise, käsitlemise või manustamisega, saavad need koolitusmaterjalid.

**1. Koolitusmaterjalid tervishoiutöötajale** peavad sisaldama järgmisi põhielemente:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- ravimiresistentsus,
- QT-intervalli pikenemise oht,
- ravimi kasutamine raseduse ajal,
- ravimi kasutamine imetamise ajal.

**2. Tervishoiutöötajate kaudu tuleb pakkuda koolitusmaterjale patsientidele** patsiendi infolehes esitatud teabe kinnistamiseks ja toetamiseks. Materjalid sisaldavad järgmisi põhielemente:

- ravimi kasutamine raseduse ajal,
- ravimi kasutamine imetamise ajal.

**E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Lõpetada kinnitav uuring, mis vaatleb delamaniidi lisamist optimaalsele foonravile kinnitatud näidustusel: III faasi uuring, kus 18–24 kuud kestvat optimaalset foonravi, millele lisandub 100 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas kahe kuu jooksul ja 200 mg üks kord ööpäevas nelja kuu jooksul võrreldakse 18–24 kuud kestva optimaalse foonraviga, millele lisandub platseebo esimese kuue kuu jooksul.	Lõpparuande esitamine: 2017. aasta teiseks kvartaliks
Lahendada ebaselgus seoses ekspositsiooni ja antimükobakteriaalse aktiivsusega, viies läbi edasise uuringu, mis vaatleb erinevate annuste seost kahekuulise SCC ja pikemaajaliste lõpptulemustega: läbi viia efektiivsuse, ohutuse ja farmakokineetika kontrollitud uuring ravi kohta delamaniidiga 100 mg kaks korda ööpäevas kahe kuu jooksul, millele järgneb delamaniid 200 mg ööpäevase üksikannusena nelja kuu jooksul või delamaniid 400 mg ööpäevase üksikannusena kuue kuu jooksul, pulmonaalse multiresistentse tuberkuloosiga täiskasvanud patsientidel inimravimite komiteega kokkulepitud uuringuplaani alusel.	Lõpparuande esitamine: 2021. aasta neljandaks kvartaliks

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****BLISTRITE KARBID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Delamaniid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab: 50 mg delamaniidi

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

40 tabletti

48 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ei kohaldata.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKIGINUD**

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ei ole

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/875/001 40 õhukese polümeerikattega tabletid  
EU/1/13/875/004 48 õhukese polümeerikattega tabletid

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Delyba 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL JA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELITE PAKENDI VÄLISKARP JA PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Delamaniid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab: 50 mg delamaniidi

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 tabletti  
300 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ei kohaldata.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKIGINUD**

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ei ole

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/875/002 50 õhukese polümeerikattega tabletid  
EU/1/13/875/003 300 õhukese polümeerikattega tabletid

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Alumiinium/alumiinium**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Delyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Delamaniid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

*Lühinimetus:* OTSUKA

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID**

LOT

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid** Delamaniid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Deltyba ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Deltyba kasutamist
3. Kuidas Deltybat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Deltybat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Deltyba ja milleks seda kasutatakse**

Deltyba sisaldab toimeainet delamaniid, mis on antibiootikum kopsutuberkuloosi raviks, mida põhjustanud baktereid ei ole tavaliselt tuberkuloosi raviks kasutatavad antibiootikumid hävitanud.

#### **2. Mida on vaja teada enne Deltyba kasutamist**

##### **Ärge võtke Deltybat:**

- kui olete delamaniidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on veres väga väike albumiinisaldus;
- kui kasutate ravimeid, is tugevalt indutseerivad maksa ensüümi CYP450 3A4 (nt karbamasepiin);

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Deltyba võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Arst võib kontrollida teie südame elektrilist aktiivsust enne Deltyba kasutamise alustamist ja ravi ajal EKG (elektrokardiogrammi) aparaadiga (südametegevuse elektriline registreerimine). Teie arst võib teha ka vereanalüüsi teatavate südamealutluseks oluliste mineraalainete ja valkude kontsentratsioonide kontrollimiseks.

Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni järgmistest seisunditest:

- teie vere albumiini-, kaaliumi-, magneesiumi või kaltsiumisisaldus on vähenenud;
- teile on öeldud, et teil on südamehäire, näiteks südametegevuse aeglustumine (bradükardia), või on teil olnud südameinfarkt (müokardiinfarkt);
- teil on seisund, mida nimetatakse kaasasündinud pika QT sündroomiks või on teil raske südamehaigus või probleemid südamerütmiga;
- teil on maksahaigus või neeruhaigus;
- teil on HIV..

#### **Lapsed**



Deltyba ei sobi kasutamiseks kuni 18 aasta vanustele lastele.

### **Muud ravimid ja Deltyba**

Teatage oma arstile:

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud või taimseid ravimeid;
- kui te võtate ravimeid ebanormaalse südamerütmi raviks (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, prokaiinamiid, kinidiin, hüdrokinidiin, sotalool);
- kui te võtate ravimeid psühhooside (nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, kloorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin) või depressiooni raviks;
- kui te võtate teatud antimikroobseid ravimeid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, moksifloksatsiin, sparfloksatsiin, pentamidiin või sakvinaaviir);
- kui te võtate triasoolipõhiseid seenevastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- kui te võtate teatud ravimeid allergiliste reaktsioonide raviks (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest: tsisapriid (kasutatakse maohäirete raviks), droperidool (kasutatakse oksendamise ja migreeni vastu), domperidoon (kasutatakse iivelduse ja oksendamise vastu), difemaniil (kasutatakse maohäirete või ülemäärase higistamise raviks), probukool (vähendab vere kolesteroolisisaldust), levometadüül või metadoon (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks), *vinca* alkaloidid (vähivastased ravimid) või arseentrioksiid (kasutatakse teatud tüüpi leukeemia raviks);
- kui te võtate lopinaviiri/ritonaviiri sisaldavaid HIV ravimeid.

Teil võib suurenedä ohtlike südame rütmihäirete tekkimise risk.

### **Rasedus ja imetamine**

Deltyba võib kahjustada sündimata last. Seda ei ole tavaliselt soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on öelda oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Teie arst kaalub Deltyba raseduse ajal kasutamise kasulikkust teile riskiga teie imikule.

-Ei ole teada, kas delamaniid imendub rinnapiima. Ravi ajal Deltybaga ei ole imetamine soovitatav.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavalt ei ole Deltybal toimet teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekivad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie keskendumis- ja reageerimisvõimet.

### **Deltyba sisaldab laktoosmonohüdraati.**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arstiga.

## **3. Kuidas Deltybat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on kaks 50 mg tabletti võetuna kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) arsti soovitude kohaselt. Tabletid tuleb võtta söögi ajal või kohe pärast sööki. Neelake tabletid alla veega.

### **Kui te võtate Deltybat rohkem kui ette nähtud**

Kui olete võtnud teile määratud annusest rohkem tablette, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge kohalikku haiglasse. Pidage meeles võtta pakend kaasa, et oleks selge, millist ravimit olete võtnud.

### **Kui te unustate Deltybat võtta**

Kui olete annuse vahele jätnud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub. Kui on aga juba peaaegu aeg võtta järgmist annust, ärge vahelejäädud annust võtke.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Deltyba võtmise**

**ÄRGE** katkestage tablettide võtmist enne, kui teie arst on teile selleks juhise andnud. Ravi katkestamine võib võimaldada bakteritel taastuda ja muutuda delamaniidi suhtes resistentseteks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimete esinemissagedust määratletakse järgmise määratluse järgi:

väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

Deltyba kliinilistes uuringutes **esinenud väga sagedad kõrvaltoimed:**

- südame rütmihäirete ja/või südamepekslemise tunne
- oksendamine
- iiveldus
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- peavalu
- naha kipitus-, kõrvetus- või torkimistunne või tuimus (paresteesia)
- värinad (treemor)
- söögiisu vähenemine
- pearinglus
- püsiva heli kuulmine kõrvas, kui seda ei ole olemas (tinnitus)
- raske energiapuudus
- liigese- või lihasvalu
- raskused magamajäämisel või magamisel
- ebaküpsete vere punaliblede arvu suurenemine
- vere madal kaaliumisisaldus
- vere suurenenud kusi happesisaldus
- veriköha
- südameuuringutel (elektrokardiogramm, EKG) leitud muutused

Deltyba kliinilistes uuringutes **sageli esinenud kõrvaltoimed:**

- aneemia
- teatud vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia)
- vere suurenenud triglütseriidisisaldus
- psühhootiline häire
- erutus
- ärevus
- depressioon
- rahutus
- närvikahjustus, mis põhjustab kätes või jalgades tuimust või valu (põletustunne) või torkimistunnet
- uimasus
- vähenenud tundlikkus
- silmade kuivus
- silmade vähenenud ereda valguse taluvus
- kõrvavalu
- vererõhu tõus (hüpertensioon)
- vererõhu langus (hüpotensioon)
- verevalumid
- kuumahood

- hingeldus
- köha
- suu- või kurguvalu
- kurguärritus
- kurgu kuivus
- nohu
- valu rindkeres
- gastriit
- kõhukinnisus
- seedehäired
- dermatiit
- nõgeslööve
- sügelus
- paapulid (väikesed nahapinnast kõrgemad kohad)
- lööve
- akne
- suurenenud histamine
- osteokondroosiks nimetatav luuhaigus
- lihasnõrkus
- luuvalu
- valu küljes
- valu kätes või jalgades
- veri uriinis
- palavik
- valu rindkeres
- halb enesetunne
- ebamugavustunne rinnus
- labajalgade, jalgade või hüppeliigete turse
- hormoon kortisooli suurenenud väärtused vereuuringutel

Deltüba kliinilistes uuringutes **aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed:**

- vöötohatis
- soor
- naha seeninfektsioon (*tinea versicolor*)
- väike valgete vereliblede arv (leukopeenia)
- väike vereliistakute arv (trombotsütopeenias)
- dehüdratsioon
- vere madal kaltsiumisisaldus
- vere kõrge kolesteroolisisaldus
- agressiivsus
- paranoia
- paanikahood
- kohastumishäire depressiivse meeleoluga
- neuroos
- emotsionaalse ja vaimse ebamugavuse tunne
- vaimsed kõrvalekalded
- uneprobleemid
- sugutungi tugevnemine
- letargia
- tasakaaluhäire
- regionaalne valu
- allergiline konjunktiviit
- südamerütmi probleemid
- neelamisprobleemid

- ebanormaalne tunne suus
- kõhu valulikkus
- juuste kaotus
- sügelev või punetav nahk, sealhulgas ümber juuksejuurte
- uriinipeetus
- valulik urineerimine
- suurenenud öine urineerimisvajadus
- kuumatunne
- kõrvalekalded vere hüübimisnäitajates (pikenenud APPT)
- kõrvalekalded maksa-, sapisüsteemi või kõhunäärmtalitlusega seotud vereanalüüsides
- hormoon kortisooli sisalduse langus vereuuringutel
- tõusnud vererõhk

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Delybat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast "EXP:". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Delyba sisaldab

- Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 50 mg delamaniidi.
- Teised koostisosad on hüpromelloosftalaat, povidoon, *all-rac-alfatokoferooli* ratseemiline segu, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklise glükolaat, kaltsiumkarmelloos, kolloidne hüdreeritud rändioksiid, magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, makrogool 8000, titaandioksiid, talk, raudoksiid (E172).

### Kuidas Delyba välja näeb ja pakendi sisu

Delyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused ja kollased.

Delybat turustatakse pakendites, milles 40 või 48 õhukese polümeerikattega tabletti on pakitud alumiinium/alumiiniumblistritesse, või oranžides klaaspudelites, milles on 50 või 300 tabletti. Pudelpakend sisaldab tablettide kuivana hoidmiseks kuivatusainega kanistreid. Jätke kanistrid pudelisse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

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

**Tel: +49 (0)89 206020 500**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**BE**

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

**BG**

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

**CZ**

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

**DK**

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

**DE**

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

**EE**

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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**LT**

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

**LU**

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

**HU**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**IS**

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

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.