

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg delamanidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, keltainen kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Deltyba on tarkoitettu monilääkeresistentin keuhkotuberkuloosin (MDR-TB) hoitoon osana asianmukaista yhdistelmähoitoa aikuispotilailla, kun tehokasta hoitoa ei voida muuten saada aikaan resistenssin tai siedettävyyden vuoksi (ks. kohtia 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Delamanidihoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin hoitoon.

Delamanidi annetaan aina osana monilääkeresistentin tuberkuloosin (MDR-TB) asianmukaista yhdistelmähoitoa (ks. kohtia 4.4 ja 5.1). Hoitoa asianmukaisella yhdistelmähoidolla on jatkettava WHO:n ohjeiden mukaisesti vielä sen jälkeen kun 24 viikon mittainen delamanidihoitjakso on päättynyt.

On suositeltavaa, että delamanidihoito annetaan valvottuna (DOT).

#### Annostus

Suositteltu annos aikuisille on 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan.

*Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Tietoja ei ole saatavilla iäkkäillä potilailla.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Delamanidin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohtia 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Delamanidia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Delamanidin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Delamanidi otetaan ruoan kanssa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Seerumin albumiini < 2,8 g/dl (ks. kohdasta 4.4 käyttö potilailla, joiden seerumin albumiini  $\geq$  2,8 g/dl).
- Sellaisten lääkevalmisteiden käyttö, jotka ovat voimakkaita CYP3A4-induktoreita (esim. karbamatsepiini).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Delamanidin yhtäjaksoista, yli 24 viikkoa kestävästä käytöstä koskevia tietoja ei ole.

Delamanidin käytöstä seuraavien sairauksien hoitoon ei ole olemassa kliinisiä tietoja:

- keuhkojen ulkopuolinen tuberkuloosi (esim. keskushermosto, luu)
- muiden mykobakteerilajien kuin *M. tuberculosis* -ryhmään kuuluvien lajien aiheuttamat infektiot
- latentti *M. tuberculosis* -infektio.

Delamanidin käytöstä lääkkeille herkän *M. tuberculosis* -bakteerin hoidossa osana yhdistelmähoitoja ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Delamanidiresistenssin kehittymisen estämiseksi delamanidia saa käyttää monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon vain yhdessä asianmukaisen yhdistelmähoidon kanssa WHO:n suositusten mukaisesti.

Delamanidiresistenssiä on ilmennyt hoidon aikana. Delamanidiresistenssin selektion riski vaikuttaa kasvaneen, kun sitä käytetään harvojen aktiivisiksi ennustettujen lääkeaineiden kanssa ja/tai kun nämä lisäksi käytetyt lääkeaineet eivät olleet niitä, joiden arvioitiin olevan tehokkaimpia *M. tuberculosis* -bakteeria vastaan. Lisäksi vähäiset kliiniset tulokset viittaavat siihen, että delamanidin lisääminen sellaisen monilääkeresistentin tuberkuloosin hoito-ohjelmiin, joka oli resistentti rifampisiinille ja isoniatsidille mutta muuten herkkä, antoi parhaan tehon, kun taas delamanidin käyttö parhaiden käytettävissä olevien XDR-TB-hoito-ohjelmien osana liittyi vähäisimpään tehoon.

### QT-ajan pidentyminen

Delamanidilla hoidetuilla potilailla on havaittu QT-ajan pidentymistä. Tämä pidentyminen suurenee hitaasti ajan kuluessa ensimmäisten 6–10 hoitoviikon aikana ja pysyy sen jälkeen vakaana. QTc-ajan pidentyminen korreloi hyvin läheisesti delamanidin päämetaboliitin DM-6705:n kanssa. Plasman albumiini säätelee DM-6705:n muodostumista ja CYP3A4 säätelee sen metaboliaa (katso alla olevaa kohtaa Erityisesti huomioitavaa).

### *QT-ajan pidentymisvaikutuksen suuruus*

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla, jotka saivat delamanidia 100 mg kaksi kertaa päivässä, QTcF-ajan lumelääkekorjattu keskimääräinen suurentuminen perustasovaiheeseen verrattuna oli 7,6 ms 1 kuukauden kohdalla ja 12,1 ms 2 kuukauden kohdalla. Kolmella prosentilla potilaista ilmeni vähintään 60 ms:n suurentuminen jossain vaiheessa tutkimuksen aikana, ja yhdellä potilaalla QTcF-aika oli > 500 ms (ks. kohta 4.8). Yhdessäkään tapauksessa ei ilmennyt kääntyvien kärkien takykardiaa tai ajallisesti liittyviä proarytmiaa viittaavia tapahtumia.

### *Yleisiä suosituksia*

On suositeltavaa ottaa elektrokardiogrammi (EKG) ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain täyden delamanidihoidon aikana. Jos QTcF on >500 ms joko ennen ensimmäistä delamanidiannosta tai delamanidihoidon aikana, delamanidihoitoa ei tule aloittaa tai se tulee keskeyttää. Jos QTc-aika ylittää 450/470 ms mies-/naispuolisilla potilailla delamanidihoidon aikana, näille potilaille tulee tehdä tiheää EKG-seurantaa. Lisäksi on suositeltavaa, että seerumin elektrolyytit, kuten kalium, tarkistetaan lähtötilanteessa ja korjataan, jos ne ovat poikkeavia.

### *Erityisesti huomioitavia seikkoja*

#### *Sydämeen liittyvät riskitekijät*

Delamanidihoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on seuraavia riskitekijöitä, ellei katsota, että delamanidista mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski. Näitä potilaita on seurattava EKG:n avulla erittäin tiheästi koko delamanidihoidon ajan.

- Tiedossa oleva kongenitaalinen QTc-ajan pidentyminen tai mikä tahansa kliininen tila, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa, tai QTc > 500 ms
- Anamneesissa oireileva sydämen rytmihäiriö tai kliinisesti relevantti bradykardia
- Mitkä tahansa rytmihäiriöille altistavat sydänsairaudet, kuten vaikea hypertensio, vasemman kammion hypertrofia (mukaan lukien hypertrofinen kardiomyopatia) tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- Elektrolyyttitasapainon häiriöt, erityisesti hoitamaton hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia
- Sellaisten lääkkeiden käyttö, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa; näitä ovat mm.:
  - rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokaiiniamiidi, kinidiini, hydrokinidiini, sotaloli)
  - neuroleptit (esim. fentiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsiini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini), masennuslääkkeet
  - tietyt mikrobilääkkeet, kuten:
    - makrolidit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
    - moksifloksasiini, sparfloksasiini (ks. kohdasta 4.4 käyttö muiden fluorokinolonien kanssa)
    - triatsolisienilääkkeet
    - pentamidiini
    - sakinaviiri
  - tietyt ei-sedatoivat antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- Sisapridi, droperidoli, domperidoni, bepridiili, difemaniili, probukoli, levometadyyli, metadoni, vinka-alkaloidit, arseenitrioksidi.

### *Hypoalbuminemia*

Kliinisessä tutkimuksessa hypoalbuminemian läsnäoloon liittyi QTc-ajan pidentymisen lisääntynyt riski delamanidilla hoidetuilla potilailla. Delamanidi on vasta-aiheinen potilailla, joiden albumiini < 2,8 g/dl (ks. kohta 4.3). Potilailla, jotka alkavat delamanidin käytön seerumin albumiinin ollessa alle 3,4 g/dl tai joilla seerumin albumiini laskee tälle alueelle hoidon aikana, tiheästi tehtävä EKG-seuranta on tarpeen koko delamanidihoidon ajan.

### Antaminen yhdessä CYP3A4:n voimakkaiden estäjien kanssa

Delamanidin antamiseen yhdessä CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa (lopinaviiri/ritonaviiri) liittyi 30 % korkeampi altistuminen metaboliitille DM-6705, johon on liitetty QTc:n pidentyminen. Niinpä jos delamanidin antaminen samanaikaisesti minkä tahansa CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa katsotaan välttämättömäksi, EKG-seurantaa suositellaan suoritettavaksi hyvin usein koko delamanidihoidon ajan.

### Delamanidin antaminen yhdessä kinolonien kanssa

Kaikkiin QTcF-ajan pidentymisiin, jotka olivat yli 60 ms, liittyi samanaikainen fluorokinolonien käyttö. Näin ollen, jos samanaikaista antoa ei voida välttää riittävän hoito-ohjelman rakentamiseksi monilääkeresistentin tuberkuloosin tapauksessa, suositellaan hyvin usein tapahtuvaa EKG-seurantaa koko delamanidihoidon ajan.

### Maksan vajaatoiminta

Deltybaa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohtia 4.2 ja 5.2).

#### HIV-infektioituneet potilaat

Delamanidin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, jotka saavat samanaikaisesti hoitoa HIV:tä vastaan (ks. kohta 4.5).

#### Delamanidin tehoa koskevien tietojen rajallisuus

Nykyinen näyttö on peräisin yhdestä satunnaistetusta, kontrolloidusta, 2 kuukauden pituisesta tutkimuksesta, ja 6 kuukauden mittaisesta avoimesta jatkotutkimuksesta, monilääkeresistentin tuberkuloosin hoidon päättymisen jälkeen kerättyjen pitkän aikavälin hoitotulosten lisäksi (ks. kohta 5.1).

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Delamanidin metabolista kokonaisprofiilia ihmisessä ei ole vielä täysin selvitetty (katso kohdat 4.5 ja 5.2). Tästä johtuen delamanidin käyttöön liittyvien kliinisesti merkitsevien lääkeyhteisvaikutusten ja niihin liittyvien seurausten (kuten kokonaisvaikutus QTc-aikaan) mahdollisuutta ei voida ennustaa varmuudella.

#### Apuaineet

Kalvopäällysteiset Deltyba-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinaisia periytyviä galaktoosi-intoleranssiongelmia, saamelaisten laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin huono imeytymiskyky, ei tule ottaa tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Delamanidin metabolista kokonaisprofiilia ja poistumistapaa ei ole vielä täysin selvitetty (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Muiden valmisteiden vaikutukset Deltyba-valmisteseen

##### *Sytokromi P450 3A4 -induktorit*

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset lääkeyhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että delamanidille altistuminen väheni jopa 45 %, sen jälkeen kun koehenkilöille annettiin 15 päivän ajan samanaikaisesti voimakasta sytokromi P450 (CYP) 3A4:n induktoria (rifampisiini 300 mg päivittäin) yhdessä delamanidin (200 mg päivittäin) kanssa. Kliinisesti merkittävää delamanidille altistumisen pienentymistä ei havaittu efavirentsin kanssa, joka on heikko induktori, kun sitä annettiin 600 mg päivässä 10 päivän ajan yhdessä delamanidin (100 mg kaksi kertaa päivässä) kanssa.

##### *HIV-lääkkeet*

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä kliinisissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa päivässä) ja yhdessä tenofoviirin (300 mg päivittäin) tai lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg päivittäin) kanssa 14 päivän ajan ja efavirentsin (600 mg päivittäin) kanssa 10 päivän ajan. Kun delamanidia annettiin HIV-lääkkeiden tenofovirin ja efavirentsin kanssa, delamanidille altistuminen pysyi muuttumattomana (ero < 25 %) mutta suureni hieman, kun delamanidia käytettiin yhdessä lopinaviiria/ritonaviiria sisältävän HIV-lääkkeen kanssa.

#### Deltyban vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimukset osoittivat, ettei delamanidi estä CYP450-isotsyymeja.

In vitro -tutkimukset osoittivat, ettei delamanidilla ja metaboliiteilla ole mitään vaikutusta kuljetusproteiineihin MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP, pitoisuuksina, jotka olivat noin 5–20 kertaa suurempia kuin vakaan tilan  $C_{max}$ . Koska suolistossa olevat pitoisuudet voivat mahdollisesti olla paljon suurempia kuin nämä  $C_{max}$ :n monikerrat, delamanidilla on mahdollisesti vaikutusta näihin kuljetusproteiineihin.

##### *Tuberkuloosilääkkeet*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (200 mg päivittäin) ja yhdessä rifampisiinin/isoniatsidin/pyratsiiniamidin (300/720/1800 mg päivittäin) tai etambutolin (1100 mg päivittäin) kanssa 15 päivän ajan. Altistumiseen samanaikaisille

tuberkuloosilääkkeille (rifampisiini [R] / isoniatsidi [H] / pyratsiiniamidi [Z]) ei ollut vaikutusta. Delamanidin samanaikainen antaminen suurensi merkittävästi noin 25 %:lla vakaan tilan etambutolipitoisuuksia plasmassa. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### *HIV-lääkkeet*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa päivässä) ja yhdessä tenofoviirin (300 mg) ja lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg) kanssa 14 päivän ajan ja efavirentsin (600 mg päivittäin) kanssa 10 päivän ajan. Delamanidin antaminen yhdessä HIV-lääkkeiden tenofoviirin, lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsin kanssa ei vaikuttanut altistumiseen näille lääkevalmisteille.

#### *QTc-aikaa mahdollisesti pidentävät lääkevalmisteet*

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä delamanidia potilailla, jotka jo saavat QT-ajan pidentymiseen liittyviä lääkkeitä (ks. kohta 4.4). Moksifloksasiinin ja delamanidin samanaikaista käyttöä monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Moksifloksasiinia ei suositella käytettäväksi potilailla, joita hoidetaan delamanidilla.

### **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Delamanidin käytöstä raskaana olevilla naisilla on erittäin vähän tietoa. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Deltabya ei suositella raskaana oleville naisille eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, elleivät he käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Saatavilla olevat eläinkokeista peräisin olevat farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että delamanidia tai sen metaboliitteja erittyy maitoon. Koska mahdollista riskiä imeväselle ei voida sulkea pois, on suositeltavaa, etteivät naiset imetä Deltabya-hoidon yhteydessä.

#### Fertiliiteetti

Deltabyalla ei ollut haitallista vaikutusta koiraiden tai naaraiden hedelmällisyyteen eläimillä (ks. kohta 5.3). Delamanidin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee kuitenkin neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on mitä tahansa hättävaiikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyyn suorittaa näitä toimia (esim. päänsärky ja vapina ovat hyvin yleisiä).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla kuvattujen hättävaiikutusten esiintymistiheys perustuu tietoihin, jotka saatiin yhdestä kaksoissokkoutetusta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, johon otti osaa 481 monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavaa potilasta, ja jossa 321 potilasta sai delamanidia yhdessä optimoidun peruslääkityksen kanssa. Koska näiden tietojen määrä on vähäinen, nykyisin ei ole mahdollista tehdä selvää eroa optimoidun peruslääkityksen ja delamanidin välillä alla mainittujen hättävaiikutusten aiheuttajana.

Elektrokardiogrammin QTc-ajan pidentyminen on tunnistettu selvimmäksi delamanidihoidon turvallisuutta koskeväksi huolenaiheeksi (ks. myös kohta 4.4). Yksi QTc-ajan pidentymiseen myötävaikuttava tärkeä tekijä on hypoalbuminemia (erityisesti alle 2,8 g/dl). Muita tärkeitä lääkkeen hättävaiikutuksia ovat ahdistuneisuus, parestesia ja vapina.

Yleisimmin havaitut hättävaiikutukset delamanidilla hoidetuilla potilailla (ts. esiintyvyys > 10 %) ovat pahoinvointi (38,3 %), oksentelu (33 %) ja heitehuimaus (30,2 %).

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla taulukossa luetellut haittavaikutukset raportoitiin vähintään yhdessä 321 delamanidia saaneessa potilaassa edellä mainitussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Lääkkeen haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja suositellun termin mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmän sisällä haittavaikutukset luetellaan yleisyysluokkiin hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko: delamanidin haittavaikutukset

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys melko harvinainen</b>	<b>Yleisyys yleinen</b>	<b>Yleisyys hyvin yleinen</b>
Infektiot	Herpes zoster Nielun kandidiaasi Savipuoli *		
Veri ja imukudos	Leukopenia Trombosytopenia	Anemia* Eosinofilia*	Retikulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Dehydraatio Hypokalsemia Hyperkolesterolemia	Hypertriglyseridemia	Hypokalemia Alentunut ruokahalu Hyperurikemia*
Psyykkiset häiriöt	Aggressio Vainoharhan tyyppinen harhaluuloisuus Paniikkihäiriö Sopeutumishäiriö, johon liittyy masentunut mieliala Neuroosi Dysforia Psyykkinen häiriö Unihäiriö Kasvanut libido*	Psykoottinen häiriö Kiihtymys Ahdistuneisuus ja ahdistuneisuushäiriö Masennus ja masentunut mieliala Levottomuus	Unettomuus
Hermosto	Letargia Tasapainohäiriö Hermojuurikipu Huono unen laatu	Perifeerinen neuropatia Uneliaisuus* Hypoestesia	Heitehuimaus* Päänsärky Parestesia Vapina
Silmät	Allerginen konjunktiviitti*	Kuivasilmäisyys* Valonarkuus	
Kuulo ja tasapainoelin		Korvakipu	Tinnitus
Sydän	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos Kammiolisälyönnit* Supraventrikulaariset lisälyönnit		Palpitaatiot
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio Hematooma* Kuumat aallot*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea Yskä Nielukipu Kurkun ärsytys Kurkun kuivuminen* Rinorrea*	Hemoptyyysi

Ruoansulatuselimistö	Dysfagia Suun parestesia Vatsan arkuus*	Gastriitti* Ummetus* Vatsakipu Alavatsakipu Dyspepsia Vatsavaiva	Oksentelu Ripuli* Pahoinvointi Ylävatsakipu
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta		
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopekia* Eosinofiilinen pustulaarinen follikuliitti * Yleinen kutina* Punoittava ihottuma	Dermatiitti Urtikaria Kutiseva ihottuma* Kutina* Makulopapulaarinen ihottuma * Ihottuma* Akne Hyperhidroosi	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Osteokondroosi Lihasten heikkous Lihasten ja luuston kipu* Kyljen kipu Raajan kipu	Artralgia* Myalgia*
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsauampi Dysuria* Nykturia	Hematuria*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumuuden tunne	Kuume* Rintakipu Huono olo Epämukava tunne rintakehässä* Perifeerinen turvotus*	Astenia
Tutkimukset	EKG:n ST-segmentin lasku Transaminaasit koholla * Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika pitkittynyt * Gamma-glutamyyli transferaasi koholla* Veren kortisoli alentunut Verenpaine koholla	Veren kortisoli koholla	Elektrokardiogrammin QT pitkittynyt

\* Näiden tapahtumien yleisyys oli alempi yhdistetyssä delamanidi plus optimoitu peruslääkitys -ryhmässä verrattuna lumelääke plus optimoitu peruslääkitys -ryhmään.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *EKG:n QT-ajan piteneminen*

EKG:n QT-aika piteni raportoitiin 9,9 %:lla potilaista, jotka saivat delamanidia 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yleisyysluokitus yleinen), verrattuna 3,8 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä ja optimoitua peruslääkitystä. Tähän haittavaikutukseen ei liittynyt kliinisiä oireita. > 500 ms:n QTcF-ajan esiintyvyys oli melko harvinaista ja se havaittiin yhdellä potilaalla (1:llä 321 potilaasta). Tähän liittyviä kliinisiä oireita ei ollut ja tapahtuma poistui. Yhteensä 12:lla 321 potilaasta koko ”delamanidia kaksi kertaa vuorokaudessa + optimoitu peruslääkitys” -ryhmässä QTcF-ajan muutos oli > 60 ms, kun taas ”lumelääke + optimoitu peruslääkitys” -ryhmässä se oli 0 %. Hypoalbuminemian läsnäoloon liittyi QTc-ajan pitenemisen lisääntynyt riski (ks. kohta 4.4). QTc-ajan pidentyminen on tunnistettu näkyvimmäksi turvallisuuteen liittyväksi huolenaiheeksi delamanidihoidossa. Tämä johtaa kohdassa 4.3 kuvattuun vasta-aiheeseen ja kohdan 4.4 varoituksiin. QTc-ajan pidentymiseen vaikuttavia tärkeitä tekijöitä ovat hypoalbuminemia (erityisesti alle 2,8 g/dl) ja hypokalemia. Näin ollen suositellaan hyvin tiheää albumiinitasojen, seerumin elektrolyyttien ja EKG:n seurantaa.

##### *Sydämentykytys*



Potilailla, jotka saivat 100 mg delamanidia + optimoitua peruslääkitystä kahdesti vuorokaudessa, esiintymistiheys oli 8,1 % (yleisyysluokitus yleinen) verrattuna esiintymistiheyteen 6,3 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä kahdesti vuorokaudessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Delamanidin yliannostustapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Kliiniset lisätiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että potilailla, jotka saivat 200 mg kahdesti vuorokaudessa, eli 400 mg delamanidia vuorokaudessa, yleinen turvallisuusprofiili on verrattavissa suositellun annoksen (100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneiden potilaiden turvallisuusprofiiliin. Tosin joitakin reaktioita havaittiin useammin ja QT-ajan pidentymisnopeus suureni annosriippuvaisesti.

Yliannostuksen hoitoon tulisi kuulua välittömät toimet delamanidin poistamiseksi maha-suolikanavasta ja tarvittava tukihoito. Tiheästi tehtävä EKG-seuranta on tarpeen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: mykobakteerilääkkeet, antibiootit, ATC-koodi: J04AK06.

#### Vaikutusmekanismi

Delamanidin farmakologinen vaikutusmekanismi perustuu mykobakteerin soluseinien komponenttien (metoksimykoli- ja ketomykolihappojen) synteesin estämiseen. Delamanidin tunnistetuilla metaboliiteilla ei ole todettu antimykobakteerista vaikutusta.

#### Aktiivisuus tiettyjä patogeeneja vastaan

Delamanidilla ei ole *in vitro* -aktiivisuutta muita bakteerilajeja kuin mykobakteereja vastaan.

#### Resistenssi

Mykobakteerien delamanidiresistenssin mekanismiksi on ehdotettu mutaatiota yhdessä 5:stä koentsyymi F420 -geenistä. Mykobakteereilla spontaanin delamanidiresistenssin *in vitro* -esiintymistaajuudet olivat samanlaisia kuin isoniatsidiresistenssin ja suurempia kuin rifampisiiniresistenssin. Delamanidiresistenssiä on osoitettu ilmenevän hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Delamanidilla ei ole todettu ristiresistenssiä minkään muun nykyisin käytetyn tuberkuloosilääkkeen suhteen.

#### Herkkyytestauksen raja-arvot

Kliinisissä tutkimuksissa delamanidiresistenssin määritelmänä on ollut kasvu delamanidipitoisuuden ollessa 0,2 µg/ml, kun kasvu on suurempi kuin 1 % siitä, mitä se on lääkkeettömissä kontrolliviljelmissä Middlebrook 7H11 -kasvualustalla.

#### Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Yhdessä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 161 monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavaa potilasta sai 8 viikon delamanidihoitojakson, 100 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä WHO:n suosituksen mukaisen yksilöllisen optimoidun peruslääkityksen kanssa. Alla olevassa taulukossa on annettu kahden kuukauden ysköstestiä ("sputum conversion" [SCC], *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin kasvamisen päättymisen kahden kuukauden kuluessa) koskevat tulokset potilailla, jotka olivat ysköstestiposiitivisia lähtötilanteessa ja saivat optimoidun peruslääkityksen kanssa joko delamanidia tai lumelääkettä.

	Potilaat satunnaistettu ryhmään 100 mg kaksi kertaa päivässä + optimoitu peruslääkitys	Potilaat satunnaistettu ryhmään lumelääke + optimoitu peruslääkitys
SCC MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC kiinteällä elatusaineella n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

MGIT® (Mycobacterium growth indicator tube) -putkiviljely nestemäistä elatusainetta käyttäen  
n= koehenkilöt, joilla SCC 2 kuukauden kohdalla

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Delyban käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän osalta monilääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Delamanidin oraalinen hyötyosuus paranee noin 2,7-kertaisesti, kun lääke otetaan vakioaterian yhteydessä verrattuna sen ottamiseen tyhjään vatsaan. Delamanidin plasma-altistus suurenee vähemmän kuin suhteellisesti annoksen kasvaessa.

### Jakautuminen

Delamanidi sitoutuu voimakkaasti kaikkiin plasman proteiineihin sitoutumisen kaikkiin proteiineihin ollessa  $\geq 99,5$  %. Delamanidilla on suuri ilmeinen jakautumistilavuus ( $V_z/F$  2 100 l).

### Biotransformaatio

Delamanidi metaboloituu pääasiassa plasmassa albumiinin vaikutuksesta ja vähäisemmässä määrin CYP3A4:n vaikutuksesta. Delamanidin metabolista kokonaisprofiilia ei vielä ole selvitetty, ja yhteisvaikutukset ovat mahdollisia samaan aikaan annettujen lääkkeiden kanssa, mikäli merkittäviä tuntemattomia metaboliitteja löydetään. Tunnistetuilla metaboliiteilla ei ole todettu antimykobakteerista vaikutusta, mutta jotkin niistä vaikuttavat osaltaan QTc-ajan pidentymiseen, pääasiassa DM-6705. Pitoisuudet suurenevat progressiivisesti vakaaseen tilaan 6–10 viikon jälkeen.

### Eliminaatio

Delamanidi katoaa plasmasta puoliintumisajan  $t_{1/2}$  ollessa 30–38 tuntia. Delamanidi ei erity virtsassa.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Valmistetta ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Alle 5 % suun kautta annetusta delamanidiannoksesta erittyy virtsaan. Lievä munuaisten vajaatoiminta ( $50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$ ) ei näytä vaikuttavan delamanidille altistumiseen. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Ei tiedetä, poistuvatko delamanidi ja metaboliitit merkittävästi hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Delamanidia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Iäkkäät ( $\geq 65$ -vuotiaat) potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yhtään  $\geq 65$ -vuotiasta potilasta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Delamanidilla tai sen metaboliiteilla on kyky vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumkanavia. Koiralla todettiin vaahtomaisia makrofageja eri elinten imukudoksissa toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa. Löydöksen osoitettiin olevan osaksi palautuva. Tämän löydöksen kliininen merkitys on tuntematon. Kaniineilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa todettiin, että delamanidilla tai sen metaboliiteilla on K-vitamiiniriippuvaista veren hyytymistä estävä vaikutus. Kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta kaikilla emolle toksisilla annoksilla. Eläinten farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että delamanidia/metaboliitteja erittyä maitoon. Imettävillä rotilla delamanidin  $C_{\max}$ -arvo maidossa oli 4 kertaa suurempi kuin veressä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

hypromellosoiftalaatti  
povidoni  
all-*rac*- $\alpha$ - tokoferoli  
mikrokiteinen selluloosa  
natriumtärkkelysglykolaatti  
karmelloosikalsium  
vesipitoinen kolloidinen piidioksidi  
magnesiumstearaatti  
laktoosimonohydraatti

#### Kalvopäällyste

hypromelloosi  
makrogoli 8000  
titaanidioksidi  
talkki  
rautaoksidi, keltainen (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

5 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Kosteudelta suojaamiseksi valmiste tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus:  
40 tablettia.  
48 tablettia.

Lapsiturvallisella polypropyleenimuovikorkilla varustettu kellanruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on polyesterisisäke ja kuivatusainesäiliö(t):

50 tai 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/875/001-004

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 huhtikuuta 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3 maaliskuu 2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<KK/VVVV>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee sopia koulutusmateriaalista jäsenvaltioiden kanssa ennen tuotteen lanseerausta.

Myyntiluvan haltijan tulee sopia kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta ja ottaa se käyttöön ennen tuotteen lanseerausta. Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka määräävät, antavat, käsittelevät tai annostelevat Deltabyä, saavat tämän koulutusmateriaalin.

**1. Hoitopalvelujen tarjoajille tarkoitetun koulutusmateriaalin** tulee käsitellä seuraavia avainasioista:

- valmisteyhteenveto
- lääkeaineresistenssi
- QT-ajan pidentymisen vaara
- lääkkeen käyttö raskauden aikana
- lääkkeen käyttö imetyksen aikana.

**2. Potilaille tarkoitettu koulutusmateriaali**, joka annetaan hoitopalvelujen tarjoajien kautta, vahvistaa ja täydentää potilastiedotteessa annettuja tietoja. Siinä tulee käsitellä seuraavia avainasioista:

- lääkkeen käyttö raskauden aikana
- lääkkeen käyttö imetyksen aikana.

#### **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Suorittaa loppuun varmistava tutkimus, jossa tutkitaan delamanidin lisäämistä optimoituun peruslääkitykseen hyväksytyn käyttöaiheen mukaisessa käytössä: vaiheen 3 tutkimus, jossa verrataan hoitoa ”delamanidi 100 mg BID 2 kuukautta + 200 mg QD 4 kuukautta + optimoitu peruslääkitys 18–24 kuukautta” hoitoon ”optimoitu peruslääkitys 18–24 kuukautta ja lumelääke ensimmäiset 6 kuukautta”.	Loppuraportin määräaika: vuoden 2017 toinen neljännes
Ratkaista altistumiseen ja antimykobakteeriseen vaikutukseen liittyvät epäselvyydet tekemällä lisätutkimus, jossa selvitetään eri annosten välistä suhdetta 2 kuukauden SCC:n ja pidemmän aikavälin tulosten suhteen: tehdä kontrolloitu tutkimus, jossa selvitetään delamanidin tehokkuutta, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa, kun annoksena on delamanidi 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 2 kuukauden ajan, minkä jälkeen annoksena on delamanidi 200 mg yhtenä päivittäisannoksena 4 kuukauden ajan tai delamanidi 400 mg yhtenä päivittäisannoksena 6 kuukauden ajan, ja joka tehdään aikuisilla potilailla, joilla on monilääkeresistentti keuhkotuberkuloosi, lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymän tutkimussuunnitelman mukaisesti.	Loppuraportin määräaika: vuoden 2021 viimeinen neljännes

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELOT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
delamanidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg delamanidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

40 tablettia

48 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Ei oleellinen.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Kosteudelta suojaamiseksi valmiste tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Ei ole.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/875/001 40 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/13/875/004 48 kalvopäällysteiset tabletit

**13. ERÄNUMERO<, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Delyba 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKO- JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUSTEN ULKOKOTELO JA PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
delamanidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg delamanidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

50 tablettia  
300 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Ei oleellinen.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Kosteudelta suojaamiseksi valmiste tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Ei ole.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/875/002 50 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/13/875/003 300 kalvopäällysteiset tabletit

**13. ERÄNUMERO<, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Alumiini/alumiini**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
delamanidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

*Lyhyt nimi:* OTSUKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO<, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

LOT

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit** delamanidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Deltyba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Deltybaa
3. Miten Deltybaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Deltyban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Deltyba on ja mihin sitä käytetään**

Deltyba sisältää vaikuttavana aineena delamanidia, joka on antibiootti, jota käytetään hoitamaan sellaisten bakteerien aiheuttamaa keuhkotuberkuloosia, joita ei voi tappaa tuberkuloosin hoitoon yleisimmin käytetyillä antibiooteilla.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Deltybaa**

##### **Älä ota Deltybaa**

- jos olet allerginen delamanidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos veresi albumiinitasot ovat erittäin alhaiset
- jos otat lääkkeitä, jotka indusoivat voimakkaasti tiettyä maksaentsyymiä nimeltä "CYP450 3A4" (esim. karbamatsepiini).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Deltybaa. Lääkärisi saattaa tarkastaa sydämesi sähköisen toiminnan EKG:n (elektrokardiogrammin, sydämen sähköisen mittauksen) avulla, ennen kuin aloitat Deltyban ottamisen, ja hoidon aikana. Lääkärisi saattaa tehdä myös verikokeen tarkastaakseen joidenkin sydämen toiminnalle tärkeiden mineraalien ja proteiinien pitoisuuden.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

- Veresi albumiini-, kalium-, magnesium- tai kalsiumpitoisuus on pienentynyt.
- Sinulle on kerrottu, että sinulla on sydämeen liittyvä ongelma, kuten esim. hidas sydämensyke (bradykardia), tai aiempi sydänkohtaus (sydäninfarkti).
- Sinulla on tila nimeltä kongenitaalinen (syntynäinen) pitkä QT -oireyhtymä tai sinulla on vakava sydänsairaus tai ongelmia sydämen rytmin kanssa.
- Sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus.



- Sinulla on HIV.

## **Lapset**

Deltyba ei sovellu alle 18-vuotiaille lapsille.

## **Muut lääkkeet ja Deltyba**

Kerro lääkärille...

- jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, mukaan lukien käsikauppa- ja yrttilääkkeet
- jos otat sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokaiiniamidi, kinidiini, hydrokinidiini, sotaloli)
- jos otat psykoosien tai masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. fenotiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsiini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini)
- jos otat tiettyjä mikrobilääkkeitä (esim. erytromysiini, klaritromysiini, moksifloksasiini, sparfloksasiini, pentamidiini tai sakinaviiri)
- jos otat triatsolipohjaisia sienilääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli)
- jos otat tiettyjä allergisten reaktioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- jos otat jotain seuraavista: sisapridi (käytetään vatsavaivojen hoitoon), droperidoli (käytetään oksentelun ja migreenin hoitoon), domperidoni (käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon), difemaniili (käytetään mahavaivojen tai liiallisen hikoilun hoitoon), probukoli (alentaa kolesterolin määrää verenkierrossa), levometadyyli tai metadoni (käytetään opiaattiaddiktion hoitoon), vinka-alkaloidit (syöpälääkkeitä) tai arseenitrioksidi (käytetään tiettyjen leukemiatyyppien hoitoon)
- jos otat HIV-lääkkeitä, jotka sisältävät lopinaviiria/ritonaviiria.

Sinulla voi olla suurempi sydämen vaarallisten rytmimuutosten riski.

## **Raskaus ja imetys**

Deltyba saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Sitä ei tavallisesti suositella käytettäväksi raskauden aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta. Lääkärisi punnitsee saamasi hyödyt Deltyban ottamisesta raskauden aikana vauvalle aiheutuvia riskejä vastaan.

Ei tiedetä, erittykö delamanidi äidinmaitoon ihmisillä. Imettämistä Deltyba-hoidon aikana ei suositella.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Deltyban ei odoteta vaikuttavan ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Jos tunnet sivuvaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa keskittymis- ja reaktiokykyysi, älä aja tai käytä koneita.

## **Deltyba sisältää laktoosimonohydraattia.**

Jos sinulla on todettu jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin käytät tätä lääkevalmistetta.

## **3. Miten Deltybaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos on kaksi 50 mg:n tablettia kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin) lääkärin ohjeiden mukaan. Tabletit on otettava aterian aikana tai heti aterian jälkeen. Niele tabletit veden kanssa.

### **Jos otat Deltybaa enemmän kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän tabletteja, kuin sinulle on määrätty, ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai paikalliseen sairaalaan. Muista ottaa pakkaus mukaasi, jotta on selvää, mitä lääkettä olet ottanut.

### **Jos unohdat ottaa Deltybaa**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Mikäli seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota unohtamaasi annosta.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

#### **Jos lopetat Delyban oton**

**ÄLÄ** lopeta tablettien ottamista, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin. Lopettaminen liian aikaisin voi mahdollistaa sen, että bakteerit palautuvat ja tulevat resistenteiksi delamanidille.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa lueteltujen haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: saattaa vaivata useampaa kuin yhtä 10 ihmisestä

Yleinen: saattaa vaivata korkeintaan yhtä 10 ihmisestä

Melko harvinainen: saattaa vaivata korkeintaan yhtä 100 ihmisestä

Delyballa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia** olivat seuraavat:

- Epäsäännöllisen ja/tai voimakkaan sydämen sykkeen tunne
- Oksentelu
- Pahoinvointi
- Ripuli
- Mahakipu
- Päänsärky
- Ihon kihelmöinti, polte, pistely tai tunnottomuus (parestesia)
- Tärinä (vapina)
- Alentunut ruokahalu
- Heitehuimaus
- Jatkuvan äänen kuuleminen korvassa, vaikka ääntä ei ole (tinnitus)
- Voimakas energian puute
- Nivel- tai lihaskipu
- Nukahtamis- tai nukkumisvaikeudet
- Epäkypsien punasolujen määrän kasvu
- Alhainen kaliumin määrä veressä
- Alhainen virtsahapon määrä veressä
- Veren yskiminen
- Tutkimuksissa havaitut muutokset sydämessä (EKG)

Delyballa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **yleisesti raportoituja haittavaikutuksia** olivat seuraavat:

- anemia
- tietyn tyyppisten valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia)
- veren triglyseridimäärien nousu
- psykoosihäiriö
- kiihtymys
- ahdistuneisuus
- masennus
- levottomuus
- hermovaurio, joka aiheuttaa turtumusta tai kipua (polttavaa tunnetta) tai kihelmöivää tunnetta käsissä tai jalkaterissä
- uneliaisuus
- heikentyneet aistihavainnot
- kuiva silmä
- alentunut silmien kyky sietää kirkasta valoa
- korvakipu
- kohonnut verenpaine (hypertensio)

- alentunut verenpaine (hypotensio)
- mustelmat
- kuumat aallot
- hengenahdistus
- yskä
- kipu suussa tai kurkussa
- kurkun ärsytys
- kuiva kurkku
- nenän valuminen
- rintakipu
- mahatulehdus
- ummetus
- ruoansulatusvaivat
- ihotulehdus
- nokkosihottuma
- kutina
- papulat (pienet näppylät iholla)
- ihottuma
- akne
- lisääntynyt hikoilu
- luusairaus nimeltä osteokondroosi
- lihasheikkous
- luukipu
- kipu kyljessä
- kipu käsivarsissa tai säärissä
- verta virtsassa
- kuume
- rintakipu
- huonovointisuus
- epämukava tunne rinnassa
- jalkaterän, säären tai nilkan turpoaminen
- veritutkimuksissa kortisoli-hormonin määrät koholla

Deltiyballa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **melko harvoin raportoituja haittavaikutuksia** olivat seuraavat:

- vyöruusu
- sammam (suun hiivasieni-infektio)
- ihon hiivainfektio (tinea versicolor)
- alhainen valkosolujen määrä veressä (leukopenia)
- alhainen verihiutaleiden määrä veressä (trombosytopenia)
- dehydraatio
- alhainen kalsiumin määrä veressä
- korkea kolesterolin määrä veressä
- aggressio
- vainoharhaisuus
- paniikkikohtaukset
- sopeutumishäiriö, johon liittyy masentunut mieliala
- neuroosi
- emotionaalisen ja henkisen epämukavuuden tunne
- henkinen häiriö
- nukkumisongelmat
- sukupuolivietin lisääntyminen
- letargia
- tasapainohäiriö
- alueellinen kipu
- allerginen sidekalvotulehdus
- sydämen rytmiin liittyvät ongelmat
- nielemisongelmat

- epänormaali tunne suussa
- vatsan kosketusarkuus
- hiusten lähtö
- kutiseva tai punainen iho, mukaan lukien karvojen juurien ympärillä
- virtsan pidättäminen
- kivulias virtsaaminen
- lisääntynyt tarve virtsata yöllä
- kuuma olo
- tutkimuksissa havaitut epänormaalit veriarvot, jotka liittyvät veren hyytymiseen (pitkittynyt APTT)
- tutkimuksissa havaitut epänormaalit veriarvot, jotka liittyvät maksan, sappijärjestelmän tai haiman toimintaan
- verikokeissa havaitut, kortisoli-nimisen hormonin alentuneet arvot
- kohonnut verenpaine.

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Deltyban säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP:" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kosteudelta suojaamiseksi valmiste tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Deltyba sisältää**

- Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vaikuttavaa ainetta delamanidia.
- Muut aineet ovat hypromelloosiftalaatti, povidoni, all-rac- $\alpha$ - tokoferoli, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, karmelloosikalsium, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, makrogoli 8000, titaanidioksidi, talkki ja rautaoksidi (E172).

#### **Deltyban kuvaus ja pakkauskoot**

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja keltaisia.

Deltyba toimitetaan pakkauksissa, joissa on 40 tai 48 kalvopäällysteistä tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkausissa, tai ruskeissa lasipulloissa, joissa on 50 tai 300 tablettia. Pullopakkausissa on kuivausainesäiliöt, jotka pitävät tabletit kuivina. Anna säiliöiden olla pullossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

Saksa

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

Valmistaja

AndersonBrecon (UK) Ltd.

Wye Valley Business Park

Brecon Road

Hay-on-Wye

Hereford, HR3 5PG

Yhdistynyt kuningaskunta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvanhaltijan paikallinen edustaja:

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>.**

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.