

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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 läbimõõduga 11,7 mm, mille ühel küljel on pimetrikk 'DLM' ja '50'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Deltyba on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele kehakaaluga vähemalt 10 kg 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 järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Delamaniidi soovitatakse manustada otseselt kontrollitava ravina (OKR).

Annustamine

Täiskasvanud

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

Noorukid ja lapsed

Lapsed kehakaaluga

- ≥ 30 kuni < 50 kg: soovitatav annus on 50 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul;
- ≥ 50 kg: soovitatav annus on 100 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul.

Patsientide kohta kehakaaluga alla 30 kg vt Delyba 25 mg disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Delyba ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 10 kg ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Delamaniidi tuleb võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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) samaaegne manustamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad andmed ravi kohta delamaniidiga enam kui 24 järjestikuse nädala jooksul (vt lõik 4.2).

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta järgmiste seisundite puhul:

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

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta osana kombineeritud raviskeemidest, mida kasutatakse ravim tundliku *M. tuberculosis*'e raviks.

Resistentsus delamaniidile

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

QT-intervalli pikenemine

Delamaniidiga ravitud patsientidel on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Pikenemine suureneb aeglaselt esimese 6 kuni 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).

Üldised soovitused

Enne ravi alustamist delamaniidiga ja üks kord kuus kogu ravikuuri vältel on soovitatav teha elektrokardiogramme (EKG). Kui enne delamaniidi esimest annust või delamaniidiga ajal tekib QTcF > 500 ms, ei tohi ravi delamaniidiga 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 kaasündinud QTc-intervalli pikenedamine 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 hüpomagneseemia.
- 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),
 - bedakviliin,
 - triasooli rühma seenevastased ravimid,
 - pentamidiin,
 - sakvinaaviir;
 - teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
 - teatud malaariavastased ravimid, mis võivad QT-intervalli pikendada (nt halofantriin, kiniin, klorokviin, artesunaat/amodiakviin, dihidroartemisiniin/piperakviin);
- tsisapriid, droperidool, domperidoon, bepridiil, difemaniil, probukool, levometadüül, metadoon, *vinca* alkaloidid, arseentrioksiid.

Hüpoalbumineemia

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

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 pikenedamisega. Seetõttu on soovitatav korduvalt jälgida EKG-d kogu ravi jooksul delamaniidiga, 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 ravi ajal delamaniidiga.

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Delamaniidi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel puuduvad andmed ja selle kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained

Deltyba õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime delamaniidile

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 manustamisel annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva jooksul kombinatsioonis delamaniidi annusega 100 mg kaks korda ööpäevas ei täheldatud delamaniidi ekspositsiooni kliiniliselt olulist vähenemist.

HIV-ravimid

Ravimite koostoimete kliinilistes uuringutes tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (100 mg kaks korda ööpäevas) ja koos tenofoviirdisoproksiiliga (245 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 tenofoviirdisoproksiili ja efavirensiga, kuid suurenes veidi lopinaviiri/ritonaviiri sisaldava kombineeritud HIV-ravimi kasutamisel.

Delamaniidi toime muudele ravimitele

In vitro uuringud näitasid, et delamaniid ei inhibeerigi 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 tasakaalukontsentratsiooni. 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/pürasiniidiga (300/720/1800 mg ööpäevas) või etambutooliga (1100 mg ööpäevas) 15 päeva jooksul. Samaaegselt kasutatavate tuberkuloosiravimite (rifampitsiin/isoniasiid/pürasiniid) ekspositsiooni see ei mõjutanud. Kasutamine samaaegselt delamaniidiga suurendas oluliselt, ligikaudu 25% võrra etambutooli tasakaalukontsentratsioone 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 tenofoviirdisoproksiiliga (245 mg ööpäevas), lopinaviiri/ritonaviiriga (400/100 mg ööpäevas) 14 päeva jooksul ja koos efavirensiga (600 mg ööpäevas) 10 päeva jooksul. Delamaniidi kasutamine koos HIV-ravimite tenofoviirdisoproksiili, 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 pikenedamisega, 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 andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Deltybat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas delamaniid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et delamaniid ja/või selle metaboliidid erituvad piima (vt täpsemalt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/ imikutele ei saa välistada. Naistel soovitatakse mitte imetada ravi ajal Deltybaga.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Deltyba mõjutab eeldatavalt mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid, kui neil tekib kõrvaltoimeid, mis võivad neid tegevusi mõjutada (näiteks peavalu on väga sage ja treemor on sage).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedaimad kõrvaltoimed, mida patsientidel on täheldatud delamaniidi + optimaalse taustravi korral (s.o esinemissagedus > 10%), on iiveldus (32,9%), oksendamine (29,9%), peavalu (28,4%), unehäired (28,2%), pearinglus (22,4%), gastriit (15,9%) ja vähenenud söögiisu (13,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Sagedaimate ravimi kõrvaltoimete nimekiri ja esinemissagedus põhinevad 2 topeltpimedal platseebokontrolliga kliinilisel uuringul. 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 väga sage	Sagedus sage	Sagedus aeg-ajalt
Endokriinsüsteemi häired	-	Hüpotüreos ^a	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	-	-
Psühhiaatrilised häired	Unehäired ^b	Psühhoootiline häire ^c Ärevus ^d Depressioon ^e Hallutsinatsioonid ^f	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu ^g	Hüpesteesia Treemor	Letargia
Südame häired	-	Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad Ventrikulaarsed ekstrasüstolid Südamepekslemine	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	-	Kurguärritus	-
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Gastriit ^h	Düspepsia	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	-	Lihasenõrkus Lihasespasmid	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	-	Valu rindkeres	-
Uuringud	-	Kortisoolisisalduse suurenemine ⁱ QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	-

Sama meditsiinilist mõistet või seisundit esindavad terminid nähtude kohta rühmitati ja esitati tabelis „Delamaniidi kõrvaltoimed“ ühe kõrvaltoimena. Topeltpimedates kliinilistes uuringutes tegelikult teatatud eelistatavad terminid, mis olid asjaomase kõrvaltoimega seotud, on esitatud sulgudes, nagu allpool loetletud:

- a. Hüpotüreos (hüpotüreos, esmane hüpotüreos)
- b. Unehäired (algne unetus, unetus, unehäire)
- c. Psühhoootiline häire (äge psühhoos, psühhoootiline häire, reaktiivne psühhoos, uimastitest põhjustatud psühhoootiline häire)
- d. Ärevus (ärevus, ärevushäire, generaliseerunud ärevushäire)
- e. Depressioon (kohanemishäire depressiivse meeleoluga, depressiivne meeleolu, depressioon, raske depressioon, depressiooni sümptomitega ärevushäire (segatüüpi), püsiv depressiivne häire, depressiivset tüüpi skisoafektiivne häire)
- f. Hallutsinatsioonid (hallutsinatsioonid, kuulmishallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, taktiilsed hallutsinatsioonid, segatüüpi hallutsinatsioonid, hüpnopompiilsed hallutsinatsioonid, hüpnagoogilised hallutsinatsioonid)
- g. Peavalu (ebamugavustunne peas, peavalu, migreen, siinuspeavalu, pingepeavalu, vaskulaarne peavalu)
- h. Gastriit (krooniline gastriit, gastriit, erosiivne gastriit)

i. Kortisoolisalduse suurenemine (Cushingi sündroom, hüperadrenokortitsism, kortisoolisalduse suurenemine)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

QT-intervalli pikenemine EKG-l

Patsientidel, kes said uuringu II ja III faasis ööpäevase koguanusena 200 mg delamaniidi, ulatus platseeboga korrigeeritud QTcF suurenemine algtasemest vastavalt 4,7...7,6 ms esimesel kuul ja 5,3 ms...12,1 ms teisel kuul. QTcF intervalli > 500 ms esinemissagedus ulatus alates 0,6% (1/161)...2,1% (7/341) patsientide puhul, kellele ööpäevase koguanusena manustati 200 mg delamaniidi, *versus* 0% (0/160) ... 1,2% (2/170), kellele manustati platseebot + optimaalset taustravi, samas kui QTcF intervalli > 60 ms esinemissagedus jäi vahemikku 3,1% (5/161)...10,3% (35/341) patsientide puhul, kellele ööpäevase koguanusena manustati 200 mg delamaniidi, *versus* 0% (0/160)...7,1% (12/170) patsientide puhul, kellele manustati platseebot.

Südamepekslemine

Patsientidel, kes kasutasid II ja III faasi uuringutes delamaniidi + optimaalset taustravi, oli esinemissagedus 7,9% (esinemissageduse kategooria: sage) võrreldes 6,7%-ga patsientidest, kes kasutasid platseebot + optimaalset taustravi.

Lapsed

Ühe uuringu (vt lõik 5.1) põhjal, kus osales 37 last vanuses 0 kuni 17 aastat, on kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutel. Turuletulekujärgselt on teatatud hallutsinatsioonidest peamiselt lastel. Kliinilistes uuringutes oli hallutsinatsioonide esinemine sage lastel (5,4%) ja täiskasvanutel (1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 vajadusel anda toetavat ravi. Vajalik on EKG sage jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: J04AK06.

Toimemehhanism

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

Aktiivsus spetsiifiliste patogeenide 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 isoniasiidile ja suurem kui rifampitsiini puhul. Ravi ajal on dokumenteeritud delamaniidivastast resistentsust (vt lõik 4.4). Delamaniidil puudub ristresistentsus praegu kasutusel olevate tuberkuloosivastaste ravimpreparaatidega, välja arvatud pretomaniidiga. *In vitro* uuringud on näidanud ristresistentsust pretomaniidiga. Selle põhjuseks on tõenäoliselt delamaniidi ja pretomaniidi aktiveerumine sama raja kaudu.

Tõlgendamiskriteeriumid tundlikkuse testimisel

Agarsöötme 7H11 kasutamisel ravimi suhtes esineva tundlikkuse testimiseks on soovituslik epidemioloogiline läviväärtus (ECOFF) ja tundlikkuse testi tõlgendamiskriteeriumid delamaniidi puhul järgmised

ECOFF: 0,016 mg/l

Kliiniline murdepunkt: $S \leq 0,016$ mg/l; $R > 0,016$ mg/l

S = tundlik; R = resistentne

Kliiniliste uuringute andmed

Delamaniidi on uuritud kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus MDR-TB ravi eesmärgil. SCC analüüsid viidi läbi kohandatud ravikavatsuslikus populatsioonis, mis sisaldas patsiente, kellel olid uuringu alguses külvid positiivsed ja isolaat oli resistentne nii isoniasiidile kui rifampitsiinile, s.o need, kellel esines MDR-TB.

Esimeses uuringus (Uuring 204) saavutasid kaks kuud kestnud röga kultuuri konversiooni (*sputum culture conversion*, SCC) (s.o *Mycobacterium tuberculosis*'e kasvust kuni kasvu puudumiseni esimese 2 kuu jooksul ning püsimine veel 1 kuu jooksul) 64/141 (45,4%) patsiendist, kes randomiseeriti saama 100 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas + optimaalset taustravi ja 37/125 (29,6%) patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebot (PLC) + optimaalset taustravi ($p = 0,0083$). SCC aeg grupi puhul, kes randomiseeriti saama 100 mg kaks korda ööpäevas, oli kiirem kui grupil, kes randomiseeriti saama platseebot + optimaalset taustravi ($p = 0,0056$).

Teises uuringus (Uuring 213) manustati delamaniidi suukaudselt 100 mg kaks korda ööpäevas täiendravina 2 kuud ning seejärel 200 mg kord ööpäevas 4 kuud. Mediaanne aeg SCC saavutamiseks oli 51 päeva delamaniidi + optimaalse taustravi grupis võrreldes 57 päevaga PLC + optimaalse taustravi grupis ($p = 0,0562$ kasutades Gehan Wilcoxon'i astak-summa testi stratifitseeritud modifitseeritud Peto-Peto modifikatsiooni). Patsientide osakaal, kes saavutasid SCC (röga kultuuri konversiooni) pärast 6-kuulist raviperioodi, oli 87,6% (198/226) delamaniidi + optimaalse taustravi grupis võrreldes 86,1% (87/101) platseebo + optimaalse taustravi grupis ($p = 0,7131$). Primaarses analüüsis arvati kõik puuduvad külvid kuni SCC ajani positiivseks. Läbi viidi kaks tundlikkuse analüüsi – viimane edasikantud vaatlus (*last-observation-carried-forward*, LOCF) analüüs ja analüüs kasutades 'bookending'-metoodikat (mille puhul oli nõutav, et nii eelnevad kui ka järgnevad külvid oleksid negatiivsed külvid, omistamaks negatiivset järeldust; vastasel juhul omistati positiivne järeldus). Mõlemad näitasid 13 päeva võrra lühemat mediaanset SCC aega delamaniidi + optimaalse taustravi grupis ($p = 0,0281$ LOCF ja $p = 0,0052$ 'bookending'-analüüsi puhul).

Delamaniidi resistentsust (defineeritud kui $MIC \geq 0,2$ µg/mL) on täheldatud 2 patsiendi puhul 316-st uuringus 204 ja 2 patsiendi puhul 511-st uuringus 213 (4 patsienti 827 patsiendist [0,48%]). Delamaniidi resistentsus ilmnis 4 patsiendil 341 patsiendist (1,2%), keda randomiseeriti uuringus 213 saama delamaniidi 6 kuud. Need neli patsienti said vaid kahte muud ravimit lisaks delamaniidile.

Lapsed

Delamaniidi farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis taustraviskeemiga hinnati uuringus 242-12-232 (10 päeva farmakokineetika), millele järgnes uuring -233 (farmakokineetika, efektiivsus ja ohutus), mis olid mõlemad ühe ravirühmaga avatud uuringud, milles osales 37 patsienti mediaanse vanusega 4,55 aastat (vahemikus 0,78 kuni 17,60 aastat), kellest 25 (67,6%) olid asiaadid ja 19 (51,4%) naissoost.

Lapsed kaasati nelja rühma:

1. rühm: 12- kuni 17-aastased (7 patsienti), 2. rühm: 6- kuni 11-aastased (6 patsienti), 3. rühm: 3- kuni 5-aastased (12 patsienti) ja 4. rühm: 0- kuni 2-aastased (12 patsienti). Uuringus osalejate üldine keskmine ravieelne kehakaal oli 19,5 kg ning 1., 2., 3. ja 4. rühma keskmine kehakaal oli vastavalt 38,4, 25,1, 14,8 ja 10,3 kg.

Patsientidel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon ja nad pidid saama 26 nädalat ravi delamaniidi + optimaalse taustraviga, millele järgnes ainult optimaalne taustravi Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitusel kohaselt. 1. ja 2. rühma patsientidele manustati õhukese polümeerikattega tablette. 1. rühmas oli delamaniidi annus 100 mg kaks korda ööpäevas ja 2. rühmas 50 mg kaks korda ööpäevas. Need manustatavad annused olid suuremad praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest. 3. ja 4. rühma patsientidele manustati dispergeeruvaid tablette. See lastele mõeldud ravimvorm ei ole õhukese polümeerikattega tablettidega bioekvivalentne. 3. rühma patsientidele manustati 25 mg kaks korda ööpäevas ja 4. rühma patsientidele olenevalt kehakaalust annuseid 10 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg üks kord ööpäevas. 4. rühmas manustatud annused olid väiksemad praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest.

Kahe lastega tehtud uuringu andmete põhjal tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs, et määrata kindlaks laste annused, mille korral delamaniidi kontsentratsioon oleks sarnane MDR-TB-ga täiskasvanutel täheldatava kontsentratsiooniga. Andmed laste kohta kehakaaluga alla 10 kg olid sellele patsiendirühmale annuste määramiseks liiga piiratud.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel 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. Toidu tarbimisest olenemata saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 4 tundi pärast annuse sissevõtmist.

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 piknemisele. Väljaselgitatud metaboliitide kontsentratsioonid järjest suurenevad kuni tasakaalukontsentratsioonini pärast 6 kuni 10 nädala möödumist.

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Delamaniidi ekspositsioon plasmas suureneb annuse suurenedes vähem kui proportsionaalselt.

Erirühmad

Lapsed

Delamaniidi soovitatavate annustega ravi ajal noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 10 kg (vt lõik 4.2) saavutati täiskasvanute plasmakontsentratsioonidega sarnased kontsentratsioonid.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Uriiniga eritub vähem kui 5% delamaniidi sukaudsest annusest. Kerge neerufunktsiooni kahjustus (50 ml/min < kreatiniini kliirens < 80 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 (≥ 65 aastat)

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses ≥ 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 korduvtoksilisuse uuringutes erinevate elundite lümfikoes vaht-makrofaage. See leid oli osaliselt pöörduv; leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada. Küülikute korduvtoksilisuse uuringutes täheldati delamaniidi ja/või selle metaboliitide inhibeerivat toimet K-vitamiinist sõltuvale vere hüübimisele. Küüliku reproduktsiooniuringutes 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. Noorte rottide toksilisuse uuringutes olid kõik delamaniidraviga seotud leiud kooskõlas leidudega täiskasvanud loomadel.

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:
48 tabletti.

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/1/13/875/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. aprill 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK.AAAA

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deltyba 25 mg dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab 25 mg delamaniidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Dispergeeruv tablett

Ümmargune valge kuni valkjas dispergeeruv tablett läbimõõduga 11 mm, millel ühel küljel on pimetrükk 'DLM' ja '25'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Deltyba on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele kehakaaluga vähemalt 10 kg 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 järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Delamaniidi tuleb alati manustada sobiva multiresistentse tuberkuloosi kombineeritud raviskeemi osana (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

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel on soovitatav kasutada õhukese polümeerikattega tablette, vt Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Noorukid, lapsed ja imikud

Lapsed kehakaaluga

- ≥ 10 kuni < 20 kg: soovitatav annus on 25 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul;

- ≥ 20 kg kuni < 30 kg: soovitatav annus on 50 mg igal hommikul ja 25 mg igal õhtul 24 nädala jooksul.

Patsientide kohta kehakaaluga 30 kg või rohkem vt Delyba 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eakad (> 65 aasta vanused)

Eakate kohta andmed puuduvad. Täiskasvanud patsientide kohta vt Delyba 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Delyba ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 10 kg ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Delamaniidi tuleb võtta koos toiduga.

Dispergeeruvad tabletid tuleb dispergeerida vees, kasutades 10 kuni 15 ml vett ühe 25 mg dispergeeruva tableti kohta, ja saadav valkjassuspensioon tuleb kohe ära juua. Seejärel tuleb ühe dispergeeruva tableti kohta lisada klaasi või tassi veel 10 kuni 15 ml vett, et tagada võimaliku allesjäänud suspensiooni dispergeerumine, ja saadav suspensioon tuleb samuti ära juua.

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) samaaegne manustamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad andmed ravi kohta delamaniidiga enam kui 24 järjestikuse nädala jooksul (vt lõik 4.2).

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta järgmiste seisundite puhul:

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

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta osana kombineeritud raviskeemidest, mida kasutatakse ravim tundliku *M. tuberculosis*'e raviks.

Resistentsus delamaniidile

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

QT-intervalli pikenemine

Delamaniidiga ravitud patsientidel on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Pikenemine suureneb aeglaselt esimese 6 kuni 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).

Üldised soovitusel

Enne ravi alustamist delamaniidiga ja üks kord kuus kogu ravikuuri vältel on soovitatav teha elektrokardiogramme (EKG). Kui enne delamaniidi esimest annust või delamaniidiga ajal tekib QTcF > 500 ms, ei tohi ravi delamaniidiga 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 arütmiat, nagu raske hüpertensioon, vasaku vatsakese hüpertroofia (sealhulgas hüpertroofiline kardiomiopaatia) või südame paispuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon.
- Elektrolüütide häired, eriti hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia.
- 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),
 - bedakviliin,
 - triasooli rühma seenevastased ravimid,
 - pentamidiin,
 - sakvinaaviir;
 - teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
 - teatud malaariavastased ravimid, mis võivad QT-intervalli pikendada (nt halofantriin, kiniin, klorokviin, artesunaat/amodiakviin, dihidroartemisiniin/piperakviin);
- 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 delamaniidiga ravi alustamisel seerumis albumiin < 3,4 g/dl või seerumi albumiin langeb sellesse vahemikku ravi ajal, tuleb korduvalt jälgida EKG-d kogu ravi jooksul delamaniidiga.

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 ravi jooksul delamaniidiga, 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 ravi ajal delamaniidiga.

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Delamaniidi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel puuduvad andmed ja selle kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime delamaniidile

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 manustamisel annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva jooksul kombinatsioonis delamaniidi annusega 100 mg kaks korda ööpäevas ei täheldatud delamaniidi ekspositsiooni kliiniliselt olulist vähenemist.

HIV-ravimid

Ravimite koostoimete kliinilistes uuringutes tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (100 mg kaks korda ööpäevas) ja koos tenofoviirdisoproksiiliga (245 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 tenofoviirdisoproksiili ja efavirensiga, kuid suurenes veidi lopinaviiri/ritonaviiri sisaldava kombineeritud HIV-ravimi kasutamisel.

Delamaniidi toime muudele ravimitele

In vitro uuringud näitasid, et delamaniid ei inhibeeriks 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 tasakaalukontsentratsiooni. 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/pürasinaamidiga (300/720/1800 mg ööpäevas) või

etambutooliga (1100 mg ööpäevas) 15 päeva jooksul. Samaaegselt kasutatavate tuberkuloosiravimite (rifampitsiin/isoniasiid/pürasinaamid) ekspositsiooni see ei mõjutanud. Kasutamine samaaegselt delamaniidiga suurendas oluliselt, ligikaudu 25% võrra etambutooli tasakaalukontsentratsioone 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 tenofoviirdisoproksiiliga (245 mg ööpäevas), lopinaviiri/ritonaviiriga (400/100 mg ööpäevas) 14 päeva jooksul ja koos efavirensiga (600 mg ööpäevas) 10 päeva jooksul. Delamaniidi kasutamine koos HIV-ravimite tenofoviirdisoproksiili, 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 pikenedamisega, 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 andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Deltybat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas delamaniid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et delamaniid ja/või selle metaboliidid erituvad piima (vt täpsemalt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/ imikutele ei saa välistada. Naistel soovitatakse mitte imetada ravi ajal Deltybaga.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Deltyba mõjutab eeldatavalt mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid, kui neil tekib kõrvaltoimeid, mis võivad neid tegevusi mõjutada (näiteks peavalu on väga sage ja treemor on sage).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedaimad kõrvaltoimed, mida patsientidel on täheldatud delamaniidi + optimaalse taustravi korral (s.o esinemissagedus > 10%), on iiveldus (32,9%), oksendamine (29,9%), peavalu (28,4%), unehäired (28,2%), pearinglus (22,4%), gastriit (15,9%) ja vähenenud söögiisu (13,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Sagedaimate ravimi kõrvaltoimete nimekiri ja esinemissagedus põhinevad 2 topelpimedal platseebokontrolliga kliinilisel uuringul. 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 väga sage	Sagedus sage	Sagedus aeg-ajalt
Endokriinsüsteemi häired	-	Hüpotüreoos ^a	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	-	-
Psühhiaatrilised häired	Unehäired ^b	Psühhootiline häire ^c Ärevus ^d Depressioon ^e Hallutsinatsioonid ^f	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu ^g	Hüpesteesia Treemor	Letargia
Südame häired	-	Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad Ventrikulaarsed ekstrasüstolid Südamepekslemine	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	-	Kurguärritus	-
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Gastriit ^h	Düspepsia	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	-	Lihasenõrkus Lihasespasmid	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	-	Valu rindkeres	-
Uuringud	-	Kortisoolisisalduse suurenemine ⁱ QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	-

Sama meditsiinilist mõistet või seisundit esindavad terminid nähtude kohta rühmitati ja esitati tabelis „Delamaniidi kõrvaltoimed“ ühe kõrvaltoimena. Topeltpimedates kliinilistes uuringutes tegelikult teatatud eelistatavad terminid, mis olid asjaomase kõrvaltoimega seotud, on esitatud sulgudes, nagu allpool loetletud:

- Hüpotüreoos (hüpotüreoos, esmane hüpotüreoos)
- Unehäired (algne unetus, unetus, unehäire)
- Psühhootiline häire (äge psühhoos, psühhootiline häire, reaktiivne psühhoos, uimastitest põhjustatud psühhootiline häire)
- Ärevus (ärevus, ärevushäire, generaliseerunud ärevushäire)
- Depressioon (kohanemishäire depressiivse meeleoluga, depressiivne meeleolu, depressioon, raske depressioon, depressiooni sümptomitega ärevushäire (segatüüpi), püsiv depressiivne häire, depressiivset tüüpi skisoafektiivne häire)
- Hallutsinatsioonid (hallutsinatsioonid, kuulmishallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, taktiilsed hallutsinatsioonid, segatüüpi hallutsinatsioonid, hüpnopompiilsed hallutsinatsioonid, hüpnagoogilised hallutsinatsioonid)

- g. Peavalu (ebamugavustunne peas, peavalu, migreen, siinuspeavalu, pingepeavalu, vaskulaarne peavalu)
- h. Gastriit (krooniline gastriit, gastriit, erosiivne gastriit)
- i. Kortisoolisisalduse suurenemine (Cushingi sündroom, hüperadrenokortitsism, kortisoolisisalduse suurenemine)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

QT-intervalli pikenemine EKG-l

Patsientidel, kes said uuringu II ja III faasis ööpäevase koguannusena 200 mg delamaniidi, ulatus platseeboga korrigeeritud QTcF suurenemine algtasemest vastavalt 4,7...7,6 ms esimesel kuul ja 5,3 ms...12,1 ms teisel kuul. QTcF intervalli > 500 ms esinemissagedus ulatus alates 0,6% (1/161)...2,1% (7/341) patsientide puhul, kellele ööpäevase koguannusena manustati 200 mg delamaniidi, *versus* 0% (0/160) ... 1,2% (2/170), kellele manustati platseebot + optimaalset taustravi, samas kui QTcF intervalli > 60 ms esinemissagedus jäi vahemikku 3,1% (5/161)...10,3% (35/341) patsientide puhul, kellele ööpäevase koguannusena manustati 200 mg delamaniidi, *versus* 0% (0/160)...7,1% (12/170) patsientide puhul, kellele manustati platseebot.

Südamepekslemine

Patsientidel, kes kasutasid II ja III faasi uuringutes delamaniidi + optimaalset taustravi, oli esinemissagedus 7,9% (esinemissageduse kategooria: sage) võrreldes 6,7%-ga patsientidest, kes kasutasid platseebot + optimaalset taustravi.

Lapsed

Ühe uuringu (vt lõik 5.1) põhjal, kus osales 37 last vanuses 0 kuni 17 aastat, on kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutel. Turuletulekujärgselt on teatatud hallutsinatsioonidest peamiselt lastel. Kliinilistes uuringutes oli hallutsinatsioonide esinemine sage lastel (5,4%) ja täiskasvanutel (1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 vajadusel anda toetavat ravi. Vajalik on EKG sage jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: J04AK06.

Toimemehhanism

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

Aktiivsus spetsiifiliste patogeenide 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 isoniasiidile ja suurem kui rifampitsiini puhul. Ravi ajal on dokumenteeritud delamaniidivastast resistentsust (vt lõik 4.4). Delamaniidil puudub ristresistentsus praegu kasutusel olevate tuberkuloosivastaste ravimpreparaatidega, välja arvatud pretomaniidiga. *In vitro* uuringud on näidanud ristresistentsust pretomaniidiga. Selle põhjuseks on tõenäoliselt delamaniidi ja pretomaniidi aktiveerumine sama raja kaudu.

Tõlgendamiskriteeriumid tundlikkuse testimisel

Agarsöötme 7H11 kasutamisel ravimi suhtes esineva tundlikkuse testimiseks on soovituslik epidemioloogiline läviväärtus (ECOFF) ja tundlikkuse testi tõlgendamiskriteeriumid delamaniidi puhul järgmised

ECOFF: 0,016 mg/l

Kliiniline murdepunkt: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = tundlik; R = resistentne

Kliiniliste uuringute andmed

Delamaniidi on uuritud kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus MDR-TB ravi eesmärgil. SCC analüüsid viidi läbi kohandatud ravikavatsuslikus populatsioonis, mis sisaldas patsiente, kellel olid uuringu alguses külvid positiivsed ja isolaat oli resistentne nii isoniasiidile kui rifampitsiinile, s.o need, kellel esines MDR-TB.

Esimeses uuringus (Uuring 204) saavutasid kaks kuud kestnud röga kultuuri konversiooni (*sputum culture conversion*, SCC) (s.o *Mycobacterium tuberculosis*'e kasvust kuni kasvu puudumiseni esimese 2 kuu jooksul ning püsimine veel 1 kuu jooksul) 64/141 (45,4%) patsiendist, kes randomiseeriti saama 100 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas + optimaalset taustravi ja 37/125 (29,6%) patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebot (PLC) + optimaalset taustravi (p = 0,0083). SCC aeg grupi puhul, kes randomiseeriti saama 100 mg kaks korda ööpäevas, oli kiirem kui grupil, kes randomiseeriti saama platseebot + optimaalset taustravi (p = 0,0056).

Teises uuringus (Uuring 213) manustati delamaniidi suukaudselt 100 mg kaks korda ööpäevas täiendravina 2 kuud ning seejärel 200 mg kord ööpäevas 4 kuud. Mediaanne aeg SCC saavutamiseks oli 51 päeva delamaniidi + optimaalse taustravi grupis võrreldes 57 päevaga PLC + optimaalse taustravi grupis (p = 0,0562 kasutades Gehan Wilcoxon'i astak-summa testi stratifitseeritud modifitseeritud Peto-Peto modifikatsiooni). Patsientide osakaal, kes saavutasid SCC (röga kultuuri konversiooni) pärast 6-kuulist raviperioodi, oli 87,6% (198/226) delamaniidi + optimaalse taustravi grupis võrreldes 86,1% (87/101) platseebot + optimaalse taustravi grupis (p = 0,7131). Primaarses analüüsis arvati kõik puuduvad külvid kuni SCC ajani positiivseks. Läbi viidi kaks tundlikkuse analüüsi – viimane edasikantud vaatlus (*last-observation-carried-forward*, LOCF) analüüs ja analüüs kasutades 'bookending'-metoodikat (mille puhul oli nõutav, et nii eelnevad kui ka järgnevad külvid oleksid negatiivsed külvid, omistamiseks negatiivset järeldust; vastasel juhul omistati positiivne järeldus). Mõlemad näitasid 13 päeva võrra lühemat mediaanset SCC aega delamaniidi + optimaalse taustravi grupis (p = 0,0281 LOCF ja p = 0,0052 'bookending'-analüüsi puhul).

Delamaniidi resistentsust (defineeritud kui MIC \geq 0,2 $\mu\text{g/mL}$) on täheldatud 2 patsiendi puhul 316-st uuringus 204 ja 2 patsiendi puhul 511-st uuringus 213 (4 patsienti 827 patsiendist [0,48%]). Delamaniidi resistentsus ilmnis 4 patsiendil 341 patsiendist (1,2%), keda randomiseeriti uuringus 213 saama delamaniidi 6 kuud. Need neli patsienti said vaid kahte muud ravimit lisaks delamaniidile.

Lapsed

Delamaniidi farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis tausttraviskeemiga hinnati uuringus 242-12-232 (10 päeva farmakokineetika), millele järgnes uuring -233 (farmakokineetika, efektiivsus ja ohutus), mis olid mõlemad ühe ravirühmaga avatud uuringud, milles osales 37 patsienti mediaanse vanusega 4,55 aastat (vahemikus 0,78 kuni 17,60 aastat), kellest 25 (67,6%) olid asiaadid ja 19 (51,4%) naissoost.

Lapsed kaasati nelja rühma:

1. rühm: 12- kuni 17-aastased (7 patsienti), 2. rühm: 6- kuni 11-aastased (6 patsienti), 3. rühm: 3- kuni 5-aastased (12 patsienti) ja 4. rühm: 0- kuni 2-aastased (12 patsienti). Uuringus osalejate üldine keskmine ravieelne kehakaal oli 19,5 kg ning 1., 2., 3. ja 4. rühma keskmine kehakaal oli vastavalt 38,4, 25,1, 14,8 ja 10,3 kg.

Patsientidel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon ja nad pidid saama 26 nädalat ravi delamaniidi + optimaalse tausttraviga, millele järgnes ainult optimaalne tausttravi Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitusel. 1. ja 2. rühma patsientidele manustati õhukese polümeerikattega tablette. 1. rühmas oli delamaniidi annus 100 mg kaks korda ööpäevas ja 2. rühmas 50 mg kaks korda ööpäevas. Need manustatavad annused olid suuremad praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest. 3. ja 4. rühma patsientidele manustati dispergeeruvaid tablette. See lastele mõeldud ravimvorm ei ole õhukese polümeerikattega tablettidega bioekvivalentne. 3. rühma patsientidele manustati 25 mg kaks korda ööpäevas ja 4. rühma patsientidele olenevalt kehakaalust annuseid 10 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg üks kord ööpäevas. 4. rühmas manustatud annused olid väiksemad praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest.

Kahe lastega tehtud uuringu andmete põhjal tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs, et määrata kindlaks laste annused, mille korral delamaniidi kontsentratsioon oleks sarnane MDR-TB-ga täiskasvanutel täheldatava kontsentratsiooniga. Andmed laste kohta kehakaaluga alla 10 kg olid sellele patsiendirühmale annuste määramiseks liiga piiratud.

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel 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. Toidu tarbimisest olenemata saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 5 tundi pärast annuse sissevõtmist.

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 tasakaalukontsentratsioonini pärast 6 kuni 10 nädala möödumist.

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Delamaniidi ekspositsioon plasmast suureneb annuse suurenedes vähem kui proportsionaalselt.

Eriühmad

Lapsed

Delamaniidi soovitatavate annustega ravi ajal noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 10 kg (vt lõik 4.2) saavutati täiskasvanute plasmakontsentratsioonidega sarnased kontsentratsioonid.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Uriiniga eritub vähem kui 5% delamaniidi suukaudsest annusest. Kerge neerufunktsiooni kahjustus (50 ml/min < kreatiniini kliirens < 80 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 (≥ 65 aastat)

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses ≥ 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 korduvtoksilisuse uuringutes erinevate elundite lümfikoes vaht-makrofaage. See leid oli osaliselt pöörduv; leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada. Küülikute korduvtoksilisuse uuringutes täheldati delamaniidi ja/või selle metaboliitide inhibeerivat toimet K-vitamiinist sõltuvale vere hüübimisele. Küüliku reproduktsiooniuringutes 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. Noorte rottide toksilisuse uuringutes olid kõik delamaniidraviga seotud leiud kooskõlas leidudega täiskasvanud loomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloosftalaat
Povidoon (K-25)
All-rac-alfa-tokoferool
Mannitool
Krospovidoon
Sukraloos

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
Cherry micron OT-22685
Kaltsiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblister:
48 tabletti.

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/1/13/875/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. aprill 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2022

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 VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Saksamaa

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

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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 Raviameti 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.

• 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 risk,
- 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 müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Delamaniidi kasutamise ja selle ohutuse edasiseks uurimiseks erinevates kombinatsioonravi režiimides tuleb MAH-il edastada Médecins Sans Frontières'i uuringu endTB (<i>Evaluating Newly approved Drugs for Multidrug-resistant TB</i>), mis on randomiseeritud kontrollitud III faasi uuring multiresistentse tuberkuloosiga täiskasvanutel ja noorukitel, tulemused ja andmete lisaanalüüs, kus on keskendutud delamaniidi hindamisele kokkulepitud statistilise analüüsi plaani järgi.	2024. aasta II kvartal

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

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)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/875/004

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Delyba 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrid (alumiinium/alumiinium)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Delyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
delamaniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

OTSUKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARBID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deltyba 25 mg dispergeeruvad tabletid
delamaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab 25 mg delamaniidi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

48 dispergeeruvat 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)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/875/005

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Deltyba 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrid (alumiinium/alumiinium)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Delyba 25 mg dispergeeruvad tabletid
delamaniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

OTSUKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid delamaniid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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. Seda tuleb alati võtta koos teiste tuberkuloosiravimitega. Deltybat kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel kehakaaluga vähemalt 10 kg.

2. Mida on vaja teada enne Deltyba kasutamist

Deltybat ei tohi võtta

- kui olete delamaniidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on veres väga väike albumiinisaldus;
- kui kasutate ravimeid, mis tugevalt suurendavad teatud maksaensüümi 'CYP450 3A4' aktiivsust (nt karbamasepiin [ravim epilepsia raviks ja krampihoogude ennetamiseks]).

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 südamegevuse 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 raske neeruhaigus.

Lapsed ja noorukid

Delyba ei sobi kasutamiseks lastele kehakaaluga alla 10 kg, sest puuduvad piisavad andmed nendele patsientidele õigete annuste määramiseks.

Muud ravimid ja Delyba

Teatage oma arstile:

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid 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, bedakviliin või pentamidiin);
- kui te võtate triasooli rühma seenevastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- kui te võtate teatud ravimeid allergiliste reaktsioonide raviks (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- kui te võtate teatud ravimeid malaaria raviks (nt halofantriin, kiniin, klorokviin, artesunaat/amodiakviin, dihüdroartemisiniin/piperakviin);
- 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 või sakvinaaviiri sisaldavaid HIV ravimeid.

Teil võib suurenedada ohtlike südame rütmihäirete tekkimise risk.

Rasedus ja imetamine

Delyba 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 Delyba raseduse ajal kasutamise kasulikkust teile võrreldes riskiga teie imikule. Ei ole teada, kas delamaniid imendub rinnapiima. Ravi ajal Delybaga ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Delyba mõjutab eeldatavalt mõõdukalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekivad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie keskendumis- ja reageerimisvõimet.

Delyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati.

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

3. Kuidas Delybat võtta

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

Teie arsti poolt soovitatav annus on järgmine.

Täiskasvanutele, noorukitele ja lastele kehakaaluga 50 kg või rohkem: kaks 50 mg õhukese polümeerikattega tabletti võetuna kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) 24 nädala jooksul. Lastele kehakaaluga 30 kg või rohkem ning vähem kui 50 kg: üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett võetuna kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul.

Alla 30 kg kehakaaluga laste kohta vt Delyba 25 mg dispergeeruvate tablettide pakendi infolehte.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb võtta söögi ajal või kohe pärast sööki. Neelake tabletid alla veega.

Kui te võtate Delybat 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 Delybat võtta

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

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

Kui te lõpetate Delyba 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.

Delyba kliinilistes uuringutes **esinenud väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):**

- söögiisu vähenemine
- unehäired
- pearinglus
- iiveldus
- peavalu
- maoärritus (gastriit)
- oksendamine

Delyba kliinilistes uuringutes **esinenud sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):**

- valu rindkeres
- kilpnäärme talitluse vähenemine (hüpotüreosis)
- südame rütmihäire, mis kaldub põhjustama minestamist, pearinglust ja südamepekslemist (QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil)
- depressioon
- ärevustunne (ärevus)
- hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine, kuulmine või tajumine)*
- südame rütmihäire (esimese astme atrioventrikulaarne blokaad)
- seedehäire (düspepsia)
- ebaregulaarsed südamelöögid (ventrikulaarsed ekstrasüstolid)
- lihaseõrkus
- lihasespasmid
- tuimus, käte ja/või jalgade tundlikkuse vähenemine (hüpesteesia)
- südamepekslemine
- kortisoolisisalduse suurenemine veres
- värinad (sageli kätes) (treemor)
- psühhoosi nähud: reaalsustunde kadumine, näiteks olematute häälte kuulmine või asjade nägemine
- kurguärritus

*Juhtudest teatati enamasti lastel.

Deltyba kliinilistes uuringutes **aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):**

- energiapuudus (letargia)

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Deltybat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast 'EXP'. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad

- 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 ränidioksiid, magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, makrogool 8000, titaandioksiid, talk, raudoksiid (E172).

Kuidas Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid välja näevad ja pakendi sisu

Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused ja kollased.

Deltybat turustatakse pakendites, milles 48 õhukese polümeerikattega tabletti on pakitud alumiinium/alumiiniumblistritesse.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Saksamaa

Tel: +49 (0)89 206020 500

Tootja:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Saksamaa

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 Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

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

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

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

Ewopharma România SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

SI

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

LV

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

UK (XI)

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 vajadusel 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.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Deltyba 25 mg dispergeeruvad tabletid delamaniid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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. Seda tuleb alati võtta koos teiste tuberkuloosiravimitega.

Deltybat kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel kehakaaluga vähemalt 10 kg.

2. Mida on vaja teada enne Deltyba kasutamist

Deltybat ei tohi võtta

- kui olete delamaniidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on veres väga väike albumiinisaldus;
- kui kasutate ravimeid, mis tugevalt suurendavad teatud maksaensüümi 'CYP450 3A4' aktiivsust (nt karbamasepiin [ravim epilepsia raviks ja krampihoogude ennetamiseks]).

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 südamegevuse 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 raske neeruhaigus.

Lapsed ja noorukid

Deltyba ei sobi kasutamiseks lastele kehakaaluga alla 10 kg, sest puuduvad piisavad andmed nendele patsientidele õigete annuste määramiseks.

Muud ravimid ja Deltyba

Teatage oma arstile:

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid 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, bedakviliin või pentamidiin);
- kui te võtate triasooli rühma seenevastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- kui te võtate teatud ravimeid allergiliste reaktsioonide raviks (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- kui te võtate teatud ravimeid malaaria raviks (nt halofantriin, kiniin, klorokviin, artesunaat/amodiakviin, dihüdroartemisiniin/piperakviin);
- 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 või sakvinaaviiri sisaldavaid HIV ravimeid.

Teil võib suurenedada 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 võrreldes riskiga teie imikule. Ei ole teada, kas delamaniid imendub rinnapiima. Ravi ajal Deltybaga ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Deltyba mõjutab eeldatavalt mõõdukalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekivad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie keskendumis- ja reageerimisvõimet.

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.

Teie arsti poolt soovitatav annus on järgmine.

Lastele kehakaaluga 20 kg või rohkem ning vähem kui 30 kg: kaks 25 mg dispergeeruvat tabletti hommikul ja üks 25 mg dispergeeruv tablett õhtul.

Lastele kehakaaluga 10 kg või rohkem ning vähem kui 20 kg: üks 25 mg dispergeeruv tablett hommikul ja üks 25 mg dispergeeruv tablett õhtul.

Laste kohta kehakaaluga 30 kg või rohkem vt Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide pakendi infolehte.

Dispergeeruvad tabletid tuleb võtta söögi ajal või kohe pärast sööki.

Pange 25 mg disperseeruv tablett (disperseeruvad tabletid) klaasi või tassi. Valage tassi või klaasi ühe 25 mg disperseeruva tableti kohta 10 kuni 15 ml (ligikaudu 1 supilusikatäis) vett. Oodake disperseeruva(te) tableti (tablettide) täieliku lahustumiseni (ligikaudu 30 sekundit) ja keerutage ettevaatlikult, kuni suspensioon muutub ühtlaseks. Saadav valkjas suspensioon tuleb kohe ära juua. Seejärel tuleb ühe 25 mg disperseeruva tableti kohta lisada klaasi või tassi veel 10 kuni 15 ml (ligikaudu 1 supilusikatäis) vett ja keerutada ettevaatlikult, et tagada võimaliku allesjäänud suspensiooni disperseerumine, ja saadav suspensioon tuleb samuti kohe ära juua.

Kui te võtate Delybat 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 Delybat võtta

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

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

Kui te lõpetate Delyba 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.

Delyba kliinilistes uuringutes **esinenud väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):**

- söögiisu vähenemine
- unehäired
- pearinglus
- iiveldus
- peavalu
- maoärritus (gastriit)
- oksendamine

Delyba kliinilistes uuringutes **esinenud sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):**

- valu rindkeres
- kilpnäärme talitluse vähenemine (hüpotüreoos)
- südame rütmihäire, mis kaldub põhjustama minestamist, pearinglust ja südamepekslemist (QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil)
- depressioon
- ärevustunne (ärevus)
- hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine, kuulmine või tajumine)*
- südame rütmihäire (esimese astme atrioventrikulaarne blokaad)
- seedehäire (düspepsia)
- ebaregulaarsed südamelöögid (ventrikulaarsed ekstrasüstolid)
- lihastenõrkus
- lihasespasmid
- tuimus, käte ja/või jalgade tundlikkuse vähenemine (hüpesteesia)
- südamepekslemine
- kortisoolisisalduse suurenemine veres

- värinad (sageli kätes) (treemor)
- psühhoosi nähud: reaalsustunde kadumine, näiteks olematute hääle kuulmine või asjade nägemine
- kurguärritus

*Juhtudest teatati enamasti lastel.

Deltyba kliinilistes uuringutes **aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):**

- energiapuudus (letargia)

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Deltybat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast 'EXP'. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Deltyba 25 mg dispergeeruvad tabletid sisaldavad

- Üks dispergeeruv tablett sisaldab toimeainena 25 mg delamaniidi.
- Teised koostisosad on hüpromelloosftalaat, povidoon (K-25), *all-rac-alfatokoferooli* ratseemiline segu, mannitool, krosprovidoon, sukraloos, kolloidne hüdreeritud ränidioksiid, cherry micron OT2685, kaltsiumstearaat.

Kuidas Deltyba 25 mg dispergeeruvad tabletid välja näevad ja pakendi sisu

Deltyba 25 mg dispergeeruvad tabletid on ümmargused ja valged kuni valkjad.

Deltybat turustatakse pakendites, milles 48 dispergeeruvat tabletti on pakitud alumiinium/alumiiniumblistritesse.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen

Saksamaa

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 Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

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

IS

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

IT

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

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

Ewopharma România SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

SI

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

CY

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

SE

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

LV

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

UK (XI)

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 vajadusel 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.