

**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 delamanidihoidojakso on päättynyt.

On suositeltavaa, että delamanidihoido 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. kohtia 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.

### Delamanidiresistenssi

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

### 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).

### *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-seurainta. 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, prokaiiniamidi, kinidiini, hydrokiniidi, 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)
    - bedakiliini
    - triatsolisienilääkkeet
    - pentamidiini
    - sakinaviiri
  - tietyt ei-sedatoivat antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
  - tietyt malarialääkkeet, jotka voivat pidentää QT-aikaa (esim. halofantriini, kiniini, klorokiini, artesunaatti/amodiakiini, dihydroartemisiniini/piperakiini)
- 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).

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Delamanidin metabolisten kokonaisprofiilien 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, saamelaisen 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-valmisteeseen

#### *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 pientymistä 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 tenofoviirisoprosiilin (245 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 tenofoviirisoprosiilin 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 tenofoviirisoprosiilin (245 mg päivittäin) ja lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg päivittäin) kanssa 14 päivän ajan ja efavirentsin (600 mg päivittäin) kanssa 10 päivän ajan. Delamanidin antaminen yhdessä HIV-lääkkeiden tenofoviirisoprosiilin, 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 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

Deltybaa 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 imeväiselle ei voida sulkea pois, on suositeltavaa, etteivät naiset imetä Deltyba-hoidon yhteydessä.

#### Fertiliteetti

Deltyballa 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 haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyyn suorittaa näitä toimia (esim. päänsärky ja vapina ovat hyvin yleisiä).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset delamanidilla + optimoidulla peruslääkityksellä hoidetuilla potilailla (ts. ilmaantuvuus > 10 %) ovat pahoinvointi (32,9 %), oksentelu (29,9 %), päänsärky (27,6 %), unettomuus (27,3 %), heitehuimaus (22,4 %), tinnitus (16,5 %), hypokalemia (16,2 %), gastriitti (15,0 %), alentunut ruokahalu (13,1 %) ja astenia (11,3 %).

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Lääkehaittavaikutusten luettelo ja esiintymistiheydet perustuvat tuloksiin kahdesta kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta (delamanidi + optimoitu peruslääkitys [n = 662] vs. lumelääke + optimoitu peruslääkitys [n = 330]). Lääkkeen haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmän ja suositellun termin mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmän sisällä haittavaikutukset luetaan 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 ravitsemus	Dehydraatio Hypokalsemia Hyperkolesterolemia	Hypertriglyseridemia	Hypokalemia Alentunut ruokahalu Hyperurikemia*
Psyykkiset häiriöt	Aggressio Vainoharhan tyyppinen harhaluuloisuus Paniikkihäiriö Sopeutumishäiriö, johon liittyy masentunut mieliala	Psykoottinen häiriö Kiihtymys Ahdistuneisuus ja ahdistuneisuushäiriö Masennus ja masentunut mieliala	Unettomuus

	Neuroosi Dysforia Psyykinen häiriö Unihäiriö Kasvanut libido*	Levottomuus	
Hermosto	Letargia Tasapainohäiriö Hermostokipu 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 Kammioisälyönnit* Supraventrikulaariset lisälyönnit		Palpitaatiot
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio Hematooma* Kuumat aallot*	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Dyspnea Yskä Nielukipu Kurkun ärsytys Kurkun kuivuminen* Rinorea*	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 kudos	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	Astenia

		Epämukava tunne rintakehässä* Perifeerinen turvotus*	
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 + optimoitu peruslääkitys -ryhmässä verrattuna lumelääke + optimoitu peruslääkitys -ryhmään.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Potilailla, jotka saivat 200 mg:n delamanidin päivittäisen kokonaisannoksen vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa, keskimääräinen lumekorjattu QTcF-ajan lisääntyminen lähtötilanteesta oli 4,7–7,6 ms 1 kuukauden kohdalla ja 5,3–12,1 ms 2 kuukauden kohdalla. Yli 500 ms:n QTcF-ajan ilmaantuvuus oli 0,6 % (1/161) – 2,1 % (7/341) potilailla, jotka saivat 200 mg:n delamanidin päivittäisen kokonaisannoksen, ja 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä. QTcF-ajassa tapahtuneen yli 60 ms:n muutoksen ilmaantuvuus oli 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) potilailla, jotka saivat 200 mg:n delamanidin päivittäisen kokonaisannoksen, ja 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) lumelääkettä saaneilla potilailla.

#### *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* -esiintymistäajuudet 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.

#### Herkkyydestauksen 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

Delamanidia on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon. Yskösviljelyn konversion (SCC) analyysit toteutettiin muokatulla hoitoaikteen mukaisella populaatiolla. Siihen sisältyi potilaita, joilla oli positiiviset soluviljelyn tulokset lähtötilanteessa ja joilla isolaatti oli resistentti sekä isoniatsidille että rifampisiinille, eli joilla oli monilääkeresistentti tuberkuloosi.

Ensimmäisessä tutkimuksessa (tutkimus 204), 64/141 (45,4 %) potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan delamanidia 100 mg kahdesti vuorokaudessa + optimoitua peruslääkitystä, ja 37/125 (29,6 %) potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä, saavutti 2 kuukauden SCC:n (ts. positiivisesta *Mycobacterium tuberculosis* -viljelystä negatiiviseen viljelytulokseen ensimmäisten 2 kuukauden aikana sekä negatiivisen tuloksen säilyminen 1 kuukauden ajan) ( $p = 0,0083$ ). SCC:hen kulunut aika oli myös nopeampi ryhmällä, joka oli satunnaistettu saamaan 100 mg kahdesti vuorokaudessa, kuin ryhmällä, joka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä ( $p = 0,0056$ ).

Toisessa tutkimuksessa (tutkimus 213) delamanidia annettiin suun kautta 100 mg kahdesti vuorokaudessa optimoidun peruslääkityksen lisähoitona 2 kuukauden ajan, jonka jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa 4 kuukauden ajan. Mediaaniaika SCC:hen oli 51 vuorokautta delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ja 57 vuorokautta lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ( $p = 0,0562$  ositetulla muokatulla Gehan-Wilcoxonin rank sum -testin Peto-Peto-muunnoksella). SCC:n (yskösviljelyn konversion) 6 kuukauden hoitajakson jälkeen saavuttaneiden potilaiden osuus oli 87,6 % (198/226) delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ja 86,1 % (87/101) lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ( $p = 0,7131$ ).

Kaikkien SCC-tuloksen saamiseen mennessä puuttuneiden viljelyiden oletettiin olevan positiivisia ensisijaisessa analyysissä. Sensitiivisyysanalyysia tehtiin kaksi: viimeisen havaintoarvon siirtäminen eteenpäin (LOCF-analyysi) sekä analyysi, jossa käytettiin ”bookending”-menetelmää (jossa negatiivisen imputoinnin edellytyksenä oli, että edeltävä ja seuraava viljely olivat molemmat negatiivisia; muussa tapauksessa imputoitiin positiivinen tulos). Molemmissa mediaaniaika SCC:hen oli 13 vuorokautta lyhyempi delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ( $p = 0,0281$  LOCF-analyysissa ja  $p = 0,0052$  ”bookending”-analyysissa).

Delamanidiresistenssiä (määritelmänä  $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) havaittiin lähtötilanteessa kahdella 316:sta potilaasta tutkimuksessa 204 ja kahdella 511:stä potilaasta tutkimuksessa 213 (4/827 potilasta [0,48 %]). Delamanidiresistenssi ilmaantui neljälle 341:stä potilaasta (1,2 %), jotka oli satunnaistettu saamaan delamanidia 6 kuukauden ajaksi tutkimuksessa 213. Nämä neljä potilasta saivat vain kahta muuta lääkevalmistetta delamanidin lisäksi.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Delyban käytöstä yhden tai useamman pediatrisen 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 suurenevät 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 erittyy maitoon. Imettävillä rotilla delamanidin  $C_{max}$ -arvo maidossa oli 4 kertaa suurempi kuin veressä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

hypromelloosiftalaatti

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 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Kosteudelta suojaamiseksi valmiste tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus:

48 tablettia.

### **6.6 Erityiset varoimet 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/1/13/875/004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 huhtikuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2 huhtikuuta 2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<KK/VVVV>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <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

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

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 sovitujen 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 Delybaa, saavat tämän koulutusmateriaalin.

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

- valmisteyhteenvedo
- 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>
Delamanidin eri yhdistelmähoitojen kanssa käyttöä sekä turvallisuutta koskevaa lisäarviointia varten myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tulokset tutkimuksesta endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), satunnaistettu, kontrolloitu, vaiheen 3 tutkimus monilääkeresistenttiä keuhkotuberkuloosia sairastavilla aikuisilla ja nuorilla, jonka toimeksiantaja on Médecins Sans Frontières, mukaan lukien lisäanalyysi tiedoista, joka keskittyy delamanidin arviointiin sovitun tilastollista analyysia koskevan suunnitelman mukaisesti.	Vuoden 2022 ensimmäinen neljännes
Delamanidin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välisen suhteen kuvaamiseksi tarkemmin myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa FS-TB-mallin avulla tehtävä in vitro -tutkimus ja toimittaa tulokset siitä.	Vuoden 2020 neljäs 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**

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/1/13/875/004

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

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Deltyba 50 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**Alumiini/alumiini**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
delamanidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

*Lyhyt nimi:* OTSUKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

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 (synnynnäinen) pitkä QT -oireyhtymä tai sinulla on vakava sydänsairaus tai ongelmia sydämen rytmin kanssa.
- Sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus.

- Sinulla on HIV.

## Lapset

Delytba ei sovellu alle 18-vuotiaille lapsille.

## Muut lääkkeet ja Delytba

Kerro lääkärille...

- jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä, mukaan lukien käsikauppa- ja yrtilääkkeet
- 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, bedakiliini tai pentamidiini)
- jos otat triatsolipohjaisia sienilääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli)
- jos otat tiettyjä allergisten reaktioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- jos otat tiettyjä malarialääkkeitä (esim. halofantriini, kiniini, klorokiini, artesunaatti/amodiakiini, dihydroartemisiniini/piperakiini)
- 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 opiaattiaddiktiohoitoon), vinka-alkaloidit (syöpälääkkeitä) tai arseenitrioksidi (käytetään tiettyjen leukemiatyyppien hoitoon)
- jos otat HIV-lääkkeitä, jotka sisältävät lopinaviiria/ritonaviiria tai sakinaviiria.

Sinulla voi olla suurempi sydämen vaarallisten rytmimuutosten riski.

## Raskaus ja imetys

Delytba 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 Delytban ottamisesta raskauden aikana vauvalle aiheutuvia riskejä vastaan.

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

## Ajaminen ja koneiden käyttö

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

## Delytba sisältää laktoosimonohydraattia.

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

## 3. Miten Delytbaa otetaan

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

Suositteltu 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 Delytbaa 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 Delytbaa

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

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

- vyöruusu
- sammus (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
- sukupuoli-vietin 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 pidättyminen
- kivulias virtsaaminen
- lisääntynyt tarve virtsata yöllä
- kuuma olo
- tutkimuksissa havaitut epänormaalit veriarterit, jotka liittyvät veren hyytymiseen (pitkittynyt APTT)
- tutkimuksissa havaitut epänormaalit veriarterit, 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. Delyban säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa 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 Delyba sisältää**

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

### **Delyban kuvaus ja pakkauskoot**

Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja keltaisia.

Delyba toimitetaan pakkauksissa, joissa on 48 kalvopäällysteistä tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa.

### **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

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Saksa

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 Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

**FR**

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

**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

**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

**LV**

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

**RO**

Ewopharma AG  
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

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