

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltiba 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, jonka läpimitta on 11,7 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät ”DLM” ja ”50”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Deltiba on tarkoitettu monilääkeresistentin keuhkotuberkuloosin (MDR-TB) hoitoon osana asianmukaista yhdistelmähoitoa aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisille, joiden kehonpaino on vähintään 10 kg, kun tehokasta hoitoa ei voida muuten saada aikaan resistenssin tai siedettävyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Delamanidihoitoon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin hoitoon.

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

On suositeltavaa, että delamanidihoito annetaan valvottuna (DOT).

Annostus

Aikuiset

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

Lapset ja nuoret

Pediatriset potilaat, joiden kehonpaino on

- $\geq 30 - < 50$ kg: suositeltu annos on 50 mg kahdesti päivässä 24 viikon ajan
- ≥ 50 kg: suositeltu annos on 100 mg kahdesti päivässä 24 viikon ajan.

Alle 30 kg:n painoiset potilaat, ks. Delyba 25 mg dispergoituvien tablettien valmisteyhteenveto.

Hoidon kesto

Delamanidihoidon kokonaiskesto on 24 viikkoa. Tietoja tätä pidemmästä hoidon kestoista on vain hyvin vähän. Pidempää hoidon kestoja voidaan harkita, jos yli 24 viikon kestoisen hoidon katsotaan olevan tarpeen parantavan vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Tietoja ei ole saatavilla iäkkäistä potilaista.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Delamanidin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 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. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Delyba-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

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 potilaille, joiden seerumin albumiini $\geq 2,8$ g/dl)
- Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreita (esim. karbamatsipiini).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 lääkille 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 (ks. alla oleva kohta Erityisesti huomioitavaa).

Yleisiä suosituksia

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

Erityisesti huomioitavia seikkoja

Sydämeen liittyvät riskitekijät

Delamanidihoidoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on seuraavia riskitekijöitä, ellei katsota, että delamanidista mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit. Näiden potilaiden EKG:tä on seurattava 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, hydrokinidiini, sotaloli)
 - neuroleptit (esim. fentiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsiini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini), masennuslääkkeet
 - tietyt mikrobilääkkeet, kuten:
 - makrolidit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
 - moksifloksasiini, sparfloksasiini (ks. kohdasta 4.4 käyttö muiden fluorokinolonien kanssa)
 - 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, dihydroartemisiini/piperakiini)
 - sisapridi, droperidoli, domperidoni, bepridiili, difemaniili, probukoli, levometadyyli,

metadoni, vinka-alkaloidit, arseenitrioksidi.

Hypoalbuminemia

Kliinisessä tutkimuksessa hypoalbuminemiaan 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 aloittavat 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. Näin ollen jos delamanidin antaminen samanaikaisesti minkä tahansa CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa katsotaan välttämättömäksi, hyvin tiheää EKG-seurantaa suositellaan 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 tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoidon ajan.

Maksan vajaatoiminta

Delyba-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Delamanidin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Paradoksaalinen lääkeainereaktio

Delyba-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu paradoksaalisia lääkeainereaktioita (olemassa olevien leesioiden kliinistä tai radiologista pahenemista tai uusien leesioiden ilmaantumista potilaalla, jonka sairaus oli sitä ennen lievittynyt asianmukaisella mykobakteerilääkehoidolla). Paradoksaaliset lääkeainereaktiot ovat usein ohimeneviä, eikä niitä pidä tulkita hoitovasteen puutteeksi. Paradoksaalista reaktiota epäiltäessä suunniteltua yhdistelmähoitoa on suositeltavaa jatkaa, ja tarvittaessa potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa liiallisen immuunireaktion hillitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Apuaineet

Kalvopäällysteiset Delyba-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen periytyvä galaktoosi- intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset delamanidiin

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset lääkeyhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että delamanidialtistus väheni jopa 45 %, sen jälkeen kun koehenkilöille annettiin 15 vuorokauden ajan

samanaikaisesti voimakasta sytokromi P450 (CYP) 3A4:n induktoria (rifampisiini 300 mg vuorokaudessa) yhdessä delamanidin (200 mg vuorokaudessa) kanssa. Kliinisesti merkittävää delamanidille altistumisen pienentymistä ei havaittu efavirentsin kanssa, joka on heikko induktori, kun sitä annettiin 600 mg vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan yhdessä delamanidin (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa.

HIV-lääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä kliinisissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg vuorokaudessa) tai lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg vuorokaudessa) kanssa 14 vuorokauden ajan ja efavirentsin (600 mg vuorokaudessa) kanssa 10 vuorokauden ajan. Kun delamanidia annettiin HIV-lääkevalmisteiden tenofoviiridisoproksiilin ja efavirentsin kanssa, delamanidialtistus pysyi muuttumattomana (ero < 25 %) mutta suureni hieman, kun delamanidia käytettiin yhdessä lopinaviiria/ritonaviiria sisältävän HIV-lääkevalmisteiden kanssa.

Delamanidin 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.

Tuberkuloosilääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (200 mg vuorokaudessa) ja yhdessä rifampisiinin/isoniatsidin/pyratsiiniamidin (300/720/1 800 mg vuorokaudessa) tai etambutolin (1 100 mg vuorokaudessa) kanssa 15 vuorokauden ajan. Samanaikaisesti käytettyjen tuberkuloosilääkkeiden (rifampisiini [R] / isoniatsidi [H] / pyratsiiniamidi [Z]) altistukseen ei kohdistunut vaikutusta. Delamanidin samanaikainen antaminen suurensi merkittävästi noin 25 %:lla vakaan tilan etambutolipitoisuuksia plasmassa. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

HIV-lääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg vuorokaudessa) ja lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg vuorokaudessa) kanssa 14 vuorokauden ajan ja efavirentsin (600 mg vuorokaudessa) kanssa 10 vuorokauden ajan. Delamanidin antaminen yhdessä HIV-lääkkeiden tenofoviiridisoproksiilin, lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsin kanssa ei vaikuttanut altistumiseen näille lääkevalmisteille.

QTc-aikaa mahdollisesti pidentävät lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja delamanidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Deltyba-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö delamanidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet delamanidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa, etteivät naiset imetä Deltyba-hoidon yhteydessä.

Hedelmällisyys

Deltyba-valmisteella 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 koneidenkäyttökykyyn

Deltyba-valmisteella odotetaan olevan kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on mitä tahansa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyyn suorittaa näitä toimia (esim. päänsärky on hyvin yleistä ja vapina on yleistä).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset delamanidilla + optimoidulla peruslääkityksellä hoidetuilla potilailla (ts. ilmaantuvuus > 10 %) ovat pahoinvointi (32,9 %), oksentelu (29,9 %), päänsärky (28,4 %), unihäiriöt ja unen häiriintyminen (28,2 %), heitehuimaus (22,4 %), gastriitti (15,9 %) ja ruokahalun heikentyminen (13,1 %).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Lääkehaittavaikutusten luettelo ja esiintymistiheydet perustuvat tuloksiin kahdesta kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta sekä spontaaneihin raportteihin. Lääkkeen haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmän ja suositellun termin mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmän sisällä haittavaikutukset jaotellaan esiintyvyyssuokkiin 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 esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko: Delamanidin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys hyvin yleinen	Esiintyvyys yleinen	Esiintyvyys melko harvinainen	Esiintyvyys tuntematon
Umpieritys	-	Hypotyreoosi ^a	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen	-	-	-
Psyykkiset häiriöt	Unihäiriöt ja unen häiriintyminen ^b	Psykoottinen häiriö ^c Ahdistuneisuus ^d Masennus ^e Aistiharhat ^f	-	-

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys hyvin yleinen	Esiintyvyys yleinen	Esiintyvyys melko harvinainen	Esiintyvyys tuntematon
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky ^g	Hypoestesia Vapina	Letargia	-
Sydän	-	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos Kammiolisälyönnit Sydämentykytys	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	Kurkun ärsytys	-	-
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Gastriitti ^h	Dyspepsia	-	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	Lihasten heikkous Lihaskouristukset	-	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	-	Rintakipu	-	Paradoksaalinen lääkeainereaktio
Tutkimukset	-	Koholla oleva kortisolipitoisuus ⁱ Elektrokardiogrammin QT-ajan pidentyminen	-	-

Tapahtumia kuvaavat termit, jotka edustavat samaa lääketieteellistä käsitettä tai tilaa, ryhmiteltiin yhteen ja raportoitiin yhtenä lääkehaittavaikutuksena taulukossa "Delamanidin haittavaikutukset". Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa tosiasiallisesti raportoidut suositellut termit (Preferred Terms), jotka osaltaan muodostivat kyseessä olevan lääkehaittavaikutuksen, on mainittu sulkeissa seuraavassa luettelossa:

- Hypotyreoosi (hypotyreoosi, primaari hypotyreoosi)
- Unihäiriöt ja unen häiriintyminen (nukahtamisvaikeus, unettomuus, unihäiriö, painajainen)
- Psykoottinen häiriö (akuutti psykoosi, psykoottinen häiriö, reaktiivinen psykoosi, päihteiden käytön aiheuttama psykoottinen häiriö)
- Ahdistuneisuus (ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö)
- Masennus (masentuneisuutena ilmenevä sopeutumishäiriö, masentuneisuus, masennus, vakava masennus, sekamuotoinen masennus- ja ahdistushäiriö, persistentti masennushäiriö, masennusoireinen skitsoaffektiivinen häiriö)
- Aistiharha (aistiharha, kuuloaistiharha, näköaistiharha, tuntoaistiharha, sekamuotoinen aistiharha, hypnopompinen aistiharha, hypnagoginen aistiharha)
- Päänsärky (epämukava tunne päässä, päänsärky, migreeni, sinuspäänsärky, tensiopäänsärky, vaskulaarinen päänsärky)
- Gastriitti (krooninen gastriitti, gastriitti, eroosiivinen gastriitti)
- Koholla oleva kortisolipitoisuus (Cushingin oireyhtymä, hyperadrenokortisismi, koholla oleva kortisolipitoisuus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

EKG:n QT-ajan pidentyminen

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 yhden kuukauden kohdalla ja 5,3–12,1 ms kahden 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 delamanidia + optimoitua peruslääkitystä vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa, sydämentykytyksen esiintymistiheys oli 7,9 % (yleisyysluokitus yleinen) verrattuna esiintymistiheyteen 6,7 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä.

Pediatriset potilaat

37:llä 0–17-vuotiaalla pediatrisella potilaalla tehdyn tutkimuksen (ks. kohta 5.1) perusteella haittavaikutusten esiintymistiheyksien, tyyppien ja vaikeusasteiden odotetaan olevan samoja kuin aikuisilla.

Aistiharhoja on raportoitu pääasiassa pediatrisilla potilailla markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa aistiharhojen ilmaantuvuus oli yleistä lapsilla (5,4 %) ja aikuisilla (1 %).

Painajaisia on raportoitu pääasiassa pediatrisilla potilailla markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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 yhteensä 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 kuuluvat välittömät toimet delamanidin poistamiseksi maha-suolikanavasta ja tarvittava tukihoito. Tiheästi tehtävä EKG-seuranta on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: mykobakteerilääkkeet, tuberkuloosilääkkeet, 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 viidestä koentsyymi F420 -geenistä. Mykobakteereilla spontaanin delamanidiresistenssin *in vitro* -esiintymistaajuudet olivat samanlaisia kuin isoniatsidiresistenssin kohdalla ja suurempia kuin rifampisiiniresistenssin kohdalla. Delamanidiresistenssiä on osoitettu ilmenevän hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Delamanidilla ei ole todettu ristiresistenssiä minkään muun tuberkuloosin hoitoon nykyisin käytettävän lääkevalmisteen suhteen lukuun ottamatta pretomanidia. *In vitro* -tutkimuksissa on havaittu ristiresistenssiä pretomanidin suhteen. Tämä johtuu todennäköisesti delamanidin ja pretomanidin samasta aktivaatioreitistä.

Herkkyystestauksen raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit delamanidille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Delamanidia on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon. Yskösviljelyn konversion (SCC) analyysit toteutettiin muokatulla hoitoaikeen 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 kahden kuukauden yskösviljelyn konversion (ts. positiivisesta *Mycobacterium tuberculosis* -viljelystä negatiiviseen viljelytulokseen ensimmäisten kahden kuukauden aikana sekä negatiivisen tuloksen säilyminen yhden kuukauden ajan) ($p = 0,0083$). Yskösviljelyn konversioon 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 kahden kuukauden ajan, jonka jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa neljän kuukauden ajan. Mediaaniaika yskösviljelyn konversioon 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). Yskösviljelyn konversion (SCC) 6 kuukauden hoitojakson 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 yskösviljelyn konversiotuloksen 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 yskösviljelyn konversioon 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

Delamanidin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ja yhdistelmähoidossa peruslääkityksen kanssa arvioitiin tutkimuksessa 241-12-232 (10 vuorokauden aikainen farmakokinetiikka) ja sen jälkeen tutkimuksessa -233 (farmakokinetiikka, teho ja turvallisuus). Molemmat tutkimukset olivat yksihaaraisia, avoimia tutkimuksia, joissa oli mukana 37 potilasta. Potilaiden mediaani-ikä oli 4,55 vuotta (vaihteluväli 0,78–17,60 vuotta), ja potilaista 25 (67,6 %) oli aasialaisia ja 19 (51,4 %) naisia.

Pediatriset potilaat jaettiin neljään ryhmään:

Ryhmä 1: 12–17-vuotiaat (7 potilasta), ryhmä 2: 6–11-vuotiaat (6 potilasta), ryhmä 3: 3–5-vuotiaat (12 potilasta) ja ryhmä 4: 0–2-vuotiaat (12 potilasta). Kaikkien tutkittavien keskipaino lähtötilanteessa oli 19,5 kg, ja ryhmien 1, 2, 3 ja 4 keskipainot olivat 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg ja 10,3 kg.

Potilailla oli vahvistettu tai todennäköinen monilääkeresistentti tuberkuloosi-infektio ja he saivat 26 viikon ajan delamanidia + optimoitua peruslääkitystä ja sen jälkeen pelkkää optimoitua peruslääkitystä WHO:n suositusten mukaisesti. Ryhmien 1 ja 2 potilaat saivat kalvopäällysteisiä tabletteja. Ryhmän 1 delamanidiannos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa ja ryhmän 2 delamanidiannos 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Annetut annokset olivat suurempia kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Ryhmien 3 ja 4 potilaat saivat dispergoituvia tabletteja. Tämä pediatrialle potilaille tarkoitettu lääkemuoto ei ole bioekvivalenttinen kalvopäällysteisten tablettien kanssa. Ryhmän 3 potilaille annettiin 25 mg kahdesti vuorokaudessa, ja ryhmän 4 potilaille annetut annokset vaihtelivat 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan painon mukaan. Ryhmässä 4 annetut annokset olivat pienempiä kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Kahden pediatrian tutkimuksen tiedoille tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, jonka tarkoitus oli määrittää ne pediatrien potilaiden annokset, joilla saatava delamanidialtistus on samankaltainen kuin aikuisilla monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla tutkittavilla havaittu altistus. Alle 10 kg:n painoisia lapsia koskevia tietoja oli liian vähän annosten määrittämiseen kyseisessä potilasryhmässä.

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja, tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Delamanidin oraalinen hyötyosuus paranee noin 2,7-kertaisesti, kun lääke otetaan vakioaterian yhteydessä tyhjään vatsaan ottamisen sijaan. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 tuntia annoksen jälkeen, riippumatta siitä, otetaanko lääke ruoan kanssa vai ei.

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 lääkevalmisteiden kanssa, mikäli merkittäviä tuntemattomia metaboliitteja löydetään. Tunnistetuilla metaboliiteilla ei ole todettu antimykobakteerista vaikutusta, mutta jotkin niistä vaikuttavat osaltaan QTc-ajan pidentymiseen, pääasiassa DM-6705. Tunnistettujen metaboliittien pitoisuudet suurenevat progressiivisesti vakaaseen tilaan 6–10 viikon jälkeen.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Delamanidin plasma-altistus suurenee vähemmän kuin suhteellisesti annoksen kasvaessa.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Suosituilla delamanidin annoksilla annetun hoidon aikana vähintään 10 kg painavien lasten ja nuorten altistuksen plasmassa havaittiin vastaavan aikuisten altistusta (ks. kohta 4.2).

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 sairastaville potilaille. Ei tiedetä, poistuvatko delamanidi ja metaboliitit merkitsevästi 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 (≥ 65 -vuotiaat) potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yhtään ≥ 65 -vuotiasta potilasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Delamanidilla tai sen metaboliiteilla on kyky vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumkanavia. Koirilla 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. Rotilla tehdyissä juveniilitoksisuustutkimuksissa kaikki delamanidihoitoon liittyvät löydökset olivat vastaavanlaisia kuin täysikasvuissa eläimillä havaitut löydökset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosiftalaatti
Povidoni
All-*rac*- α -tokoferoli
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Karmelloosikalsium
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Makrogoli 8000
Titaanidioksidi
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus:
48 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/875/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. helmikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 25 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 25 mg delamanidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti

Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen dispergoituva tabletti, jonka läpimitta on 11 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät ”DLM” ja ”25”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Deltyba on tarkoitettu monilääkeresistentin keuhkotuberkuloosin (MDR-TB) hoitoon osana asianmukaista yhdistelmähoitoa aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisille, joiden kehonpaino on vähintään 10 kg, kun tehokasta hoitoa ei voida muuten saada aikaan resistenssin tai siedettävyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Delamanidihoitoon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin hoitoon.

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

On suositeltavaa, että delamanidihoito annetaan valvottuna (DOT).

Annostus

Aikuiset

Aikuisille potilaille suositellaan kalvopäällysteisten tablettien käyttöä. Ks. Deltyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenveto.

Nuoret, lapset ja imeväiset

Pediatriset potilaat, joiden kehonpaino on

- $\geq 10 - < 20$ kg: suositeltu annos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa 24 viikon ajan
- $\geq 20 - < 30$ kg: suositeltu annos on 50 mg joka aamu ja 25 mg joka ilta 24 viikon ajan.

Vähintään 30 kg:n painoiset potilaat, ks. Delyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvedo.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Tietoja ei ole saatavilla iäkkäistä potilaista. Aikuiset potilaat, ks. Delyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvedo.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Delamanidin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 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. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Delyba-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Delamanidi otetaan ruoan kanssa.

Dispergoituvat tabletit on liuotettava veteen käyttämällä 10–15 ml vettä jokaista 25 mg:n dispergoituvaa tablettia kohden. Tuloksena syntyvä valkeahko suspensio on nautittava heti. Tämän jälkeen lasiin tai mukiin on lisättävä toiset 10–15 ml vettä dispergoituvaa tablettia kohden, jotta astiaan mahdollisesti jäänyt suspensio liukenee, minkä jälkeen tuloksena syntyvä suspensio on jälleen nautittava.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Delamanidin yhtäjaksoista, yli 24 viikkoa kestävästä käytöstä koskevia tietoja ei ole olemassa (ks. kohta 4.2).

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 (ks. alla oleva kohta Erityisesti huomioitavaa).

Yleisiä suosituksia

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

Erityisesti huomioitavia seikkoja

Sydämeen liittyvät riskitekijät

Delamanidihoidoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on seuraavia riskitekijöitä, ellei katsota, että delamanidista mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit. Näiden potilaiden EKG:tä on seurattava 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, hydrokinidiini, sotaloli)
 - neuroleptit (esim. fentiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsiini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini), masennuslääkkeet
 - tietyt mikrobilääkkeet, kuten:
 - makrolidit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
 - moksifloksasiini, sparfloksasiini (ks. kohdasta 4.4 käyttö muiden fluorokinolonien kanssa)
 - 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 hypoalbuminemiaan 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 aloittavat 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. Näin ollen jos delamanidin antaminen samanaikaisesti minkä tahansa CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa katsotaan välttämättömäksi, hyvin tiheää EKG-seuranta suositellaan 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 tiheää EKG-seuranta koko delamanidihoidon ajan.

Maksan vajaatoiminta

Deltyba-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Delamanidin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Paradoksaalinen lääkeainereaktio

Deltyba-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu paradoksaalisten lääkeainereaktioita (olemassa olevien leesioiden kliinistä tai radiologista pahenemista tai uusien leesioiden ilmaantumista potilaalla, jonka sairaus oli sitä ennen lievittänyt asianmukaisella mykobakteerilääkehoidolla). Paradoksaaliset lääkeainereaktiot ovat usein ohimeneviä, eikä niitä pidä tulkita hoitovasteen puutteeksi. Paradoksaalista reaktiota epäiltäessä suunniteltua yhdistelmähoitoa on suositeltavaa jatkaa, ja tarvittaessa potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa liiallisen immuunireaktion hillitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset delamanidiin

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

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

kertaa vuorokaudessa) kanssa.

HIV-lääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä kliinisissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg vuorokaudessa) tai lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg vuorokaudessa) kanssa 14 vuorokauden ajan ja efavirentsin (600 mg vuorokaudessa) kanssa 10 vuorokauden ajan. Kun delamanidia annettiin HIV-lääkevalmisteiden tenofoviiridisoproksiilin ja efavirentsin kanssa, delamanidialtistus pysyi muuttumattomana (ero < 25 %) mutta suureni hieman, kun delamanidia käytettiin yhdessä lopinaviiria/ritonaviiria sisältävän HIV-lääkevalmisteiden kanssa.

Delamanidin 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.

Tuberkuloosilääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (200 mg vuorokaudessa) ja yhdessä rifampisiinin/isoniatsidin/pyratsiiniamidin (300/720/1 800 mg vuorokaudessa) tai etambutolin (1 100 mg vuorokaudessa) kanssa 15 vuorokauden ajan. Samanaikaisesti käytettyjen tuberkuloosilääkkeiden (rifampisiini [R] / isoniatsidi [H] / pyratsiiniamidi [Z]) altistukseen ei kohdistunut vaikutusta. Delamanidin samanaikainen antaminen suurensi merkittävästi noin 25 %:lla vakaan tilan etambutolipitoisuuksia plasmassa. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

HIV-lääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg vuorokaudessa) ja lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg vuorokaudessa) kanssa 14 vuorokauden ajan ja efavirentsin (600 mg vuorokaudessa) kanssa 10 vuorokauden ajan. Delamanidin antaminen yhdessä HIV-lääkkeiden tenofoviiridisoproksiilin, lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsin kanssa ei vaikuttanut altistumiseen näille lääkevalmisteille.

QTc-aikaa mahdollisesti pidentävät lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja delamanidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Delyba-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö delamanidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat

farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet delamanidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa, etteivät naiset imetä Delyba-hoidon yhteydessä.

Hedelmällisyys

Delyba-valmisteella 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 koneidenkäyttökykyyn

Delyba-valmisteella odotetaan olevan kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on mitä tahansa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyyn suorittaa näitä toimia (esim. päänsärky on hyvin yleistä ja vapina on yleistä).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset delamanidilla + optimoidulla peruslääkityksellä hoidetuilla potilailla (ts. ilmaantuvuus > 10 %) ovat pahoinvointi (32,9 %), oksentelu (29,9 %), päänsärky (28,4 %), unihäiriöt ja unen häiriintyminen (28,2 %), heitehuimaus (22,4 %), gastriitti (15,9 %) ja ruokahalun heikentyminen (13,1 %).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Lääkehaittavaikutusten luettelo ja esiintymistiheydet perustuvat tuloksiin kahdesta kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta sekä spontaaneihin raportteihin. Lääkkeen haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja suositellun termin mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmän sisällä haittavaikutukset jaotellaan esiintyvyyssuokkiin 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 esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko: Delamanidin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys hyvin yleinen	Esiintyvyys yleinen	Esiintyvyys melko harvinainen	Esiintyvyys tuntematon
Umpieritys	-	Hypotyreoosi ^a	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen	-	-	-
Psyykkiset häiriöt	Unihäiriöt ja unen häiriintyminen ^b	Psykoottinen häiriö ^c Ahdistuneisuus ^d Masennus ^e Aistiharhat ^f	-	-
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky ^g	Hypoestesia Vapina	Letargia	-

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys hyvin yleinen	Esiintyvyys yleinen	Esiintyvyys melko harvinainen	Esiintyvyys tuntematon
Sydän	-	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos Kammiolisälyönnit Sydämentykytys	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	Kurkun ärsytys	-	-
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Gastriitti ^h	Dyspepsia	-	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	Lihasten heikkous Lihaskouristukset	-	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	-	Rintakipu	-	Paradoksaalinen lääkeainereaktio
Tutkimukset	-	Koholla oleva kortisolipitoisuus ⁱ Elektrokardiogrammin QT-ajan pidentyminen	-	-

Tapahtumia kuvaavat termit, jotka edustavat samaa lääketieteellistä käsitettä tai tilaa, ryhmiteltiin yhteen ja raportoitin yhtenä lääkehaittavaikutuksena taulukossa "Delamanidin haittavaikutukset". Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa tosiasiallisesti raportoidut suositellut termit (Preferred Terms), jotka osaltaan muodostivat kyseessä olevan lääkehaittavaikutuksen, on mainittu sulkeissa seuraavassa luettelossa:

- Hypotyreooosi (hypotyreooosi, primaari hypotyreooosi)
- Unihäiriöt ja unen häiriintyminen (nukahtamisvaikeus, unettomuus, unihäiriö, painajainen)
- Psykoottinen häiriö (akuutti psykoosi, psykoottinen häiriö, reaktiivinen psykoosi, päihteiden käytön aiheuttama psykoottinen häiriö)
- Ahdistuneisuus (ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö)
- Masennus (masentuneisuutena ilmenevä sopeutumishäiriö, masentuneisuus, masennus, vakava masennus, sekamuotoinen masennus- ja ahdistushäiriö, persistentti masennushäiriö, masennusoireinen skitsoaffektiivinen häiriö)
- Aistiharha (aistiharha, kuuloaistiharha, näköaistiharha, tuntoaistiharha, sekamuotoinen aistiharha, hypnopompinen aistiharha, hypnagoginen aistiharha)
- Päänsärky (epämukava tunne päässä, päänsärky, migreeni, sinuspäänsärky, tensiopäänsärky, vaskulaarinen päänsärky)
- Gastriitti (krooninen gastriitti, gastriitti, eroosiivinen gastriitti)
- Koholla oleva kortisolipitoisuus (Cushingin oireyhtymä, hyperadrenokortisismi, koholla oleva kortisolipitoisuus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

EKG:n QT-ajan pidentyminen

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 yhden kuukauden kohdalla ja 5,3–12,1 ms kahden 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 delamanidia + optimoitua peruslääkitystä vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa, sydämentykytyksen esiintymistiheys oli 7,9 % (yleisyysluokitus yleinen) verrattuna esiintymistiheyteen 6,7 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä.

Pediatriset potilaat

37:llä 0–17-vuotiaalla pediatrialla potilaalla tehdyn tutkimuksen (ks. kohta 5.1) perusteella haittavaikutusten esiintymistiheyksien, tyyppien ja vaikeusasteiden odotetaan olevan samoja kuin aikuisilla.

Aistiharhoja on raportoitu pääasiassa pediatrialla potilailla markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa aistiharhojen ilmaantuvuus oli yleistä lapsilla (5,4 %) ja aikuisilla (1 %).

Painajaisia on raportoitu pääasiassa pediatrialla potilailla markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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 yhteensä 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 kuuluvat välittömät toimet delamanidin poistamiseksi maha-suolikanavasta ja tarvittava tukihoido. Tiheästi tehtävä EKG-seuranta on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: mykobakteerilääkkeet, tuberkuloosilääkkeet, 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 viidestä koentsyymi F420 -geenistä. Mykobakteereilla spontaanin delamanidiresistenssin

in vitro -esiintymistaajuudet olivat samanlaisia kuin isoniatsidiresistenssin kohdalla ja suurempia kuin rifampisiiniresistenssin kohdalla. Delamanidiresistenssiä on osoitettu ilmenevän hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Delamanidilla ei ole todettu ristiresistenssiä minkään muun tuberkuloosin hoitoon nykyisin käytettävän lääkevalmisteen suhteen lukuun ottamatta pretomanidia. *In vitro* -tutkimuksissa on havaittu ristiresistenssiä pretomanidin suhteen. Tämä johtuu todennäköisesti delamanidin ja pretomanidin samasta aktivaatioreitistä.

Herkkyystestauksen raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit delamanidille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Delamanidia on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon. Yskösviljelyn konversion (SCC) analyysit toteutettiin muokatulla hoitoaikeen 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 kahden kuukauden yskösviljelyn konversion (ts. positiivisesta *Mycobacterium tuberculosis* -viljelystä negatiiviseen viljelytulokseen ensimmäisten kahden kuukauden aikana sekä negatiivisen tuloksen säilyminen yhden kuukauden ajan) ($p = 0,0083$). Yskösviljelyn konversioon 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 kahden kuukauden ajan, jonka jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa neljän kuukauden ajan. Mediaaniaika Yskösviljelyn konversioon 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). Yskösviljelyn konversion (SCC) 6 kuukauden hoitojakson 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 yskösviljelyn konversiotuloksen 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 yskösviljelyn konversioon oli 13 vuorokautta lyhyempi delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ($p = 0,0281$ LOCF-analyysissa ja $p = 0,0052$ ”bookending”-analyysissa).

Delamanidiresistenssiä (määritelmänä $MIC \geq 0,2 \mu g/ml$) 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

Delamanidin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ja yhdistelmähoidossa peruslääkityksen kanssa arvioitiin tutkimuksessa 241-12-232 (10 vuorokauden aikainen farmakokinetiikka) ja sen jälkeen tutkimuksessa -233 (farmakokinetiikka, teho ja turvallisuus). Molemmat tutkimukset olivat yksihaaraisia, avoimia tutkimuksia, joissa oli mukana 37 potilasta. Potilaiden mediaani-ikä oli 4,55 vuotta (vaihteluväli 0,78–17,60 vuotta), ja potilaista 25 (67,6 %) oli aasialaisia ja 19 (51,4 %) naisia.

Pediatriset potilaat jaettiin neljään ryhmään:

Ryhmä 1: 12–17-vuotiaat (7 potilasta), ryhmä 2: 6–11-vuotiaat (6 potilasta), ryhmä 3: 3–5-vuotiaat (12 potilasta) ja ryhmä 4: 0–2-vuotiaat (12 potilasta). Kaikkien tutkittavien keskipaino lähtötilanteessa oli 19,5 kg, ja ryhmien 1, 2, 3 ja 4 keskipainot olivat 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg ja 10,3 kg.

Potilailla oli vahvistettu tai todennäköinen monilääkeresistentti tuberkuloosi-infektio ja he saivat 26 viikon ajan delamanidia + optimoitua peruslääkitystä ja sen jälkeen pelkkää optimoitua peruslääkitystä WHO:n suositusten mukaisesti. Ryhmien 1 ja 2 potilaat saivat kalvopäällysteisiä tabletteja. Ryhmän 1 delamanidiannos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa ja ryhmän 2 delamanidiannos 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Annetut annokset olivat suurempia kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Ryhmien 3 ja 4 potilaat saivat dispergoituvia tabletteja. Tämä pediatrialle potilaille tarkoitettu lääkemuoto ei ole bioekvivalenttinen kalvopäällysteisten tablettien kanssa. Ryhmän 3 potilaille annettiin 25 mg kahdesti vuorokaudessa, ja ryhmän 4 potilaille annetut annokset vaihtelivat 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan painon mukaan. Ryhmässä 4 annetut annokset olivat pienempiä kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Kahden pediatrian tutkimuksen tiedoille tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, jonka tarkoitus oli määrittää ne pediatrien potilaiden annokset, joilla saatava delamanidialtistus on samankaltainen kuin aikuisilla monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla tutkittavilla havaittu altistus. Alle 10 kg:n painoisia lapsia koskevia tietoja oli liian vähän annosten määrittämiseen kyseisessä potilasryhmässä.

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja, tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Delamanidin oraalinen hyötyosuus paranee noin 2,7-kertaisesti, kun lääke otetaan vakioaterian yhteydessä tyhjään vatsaan ottamisen sijaan. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia annoksen jälkeen, riippumatta siitä, otetaanko lääke ruoan kanssa vai ei.

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 lääkevalmisteiden kanssa, mikäli merkittäviä tuntemattomia metaboliitteja löydetään. Tunnistetuilla metaboliiteilla ei ole todettu

antimykobakteerista vaikutusta, mutta jotkin niistä vaikuttavat osaltaan QTc-ajan pidentymiseen, pääasiassa DM-6705. Tunnistettujen metaboliittien pitoisuudet suurenevat progressiivisesti vakaaseen tilaan 6–10 viikon jälkeen.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Delamanidin plasma-altistus suurenee vähemmän kuin suhteellisesti annoksen kasvaessa.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Suosituilla delamanidin annoksilla annetun hoidon aikana vähintään 10 kg painavien lasten ja nuorten altistuksen plasmassa havaittiin vastaavan aikuisten altistusta (ks. kohta 4.2).

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 sairastaville potilaille. Ei tiedetä, poistuvatko delamanidi ja metaboliitit merkitsevästi 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 (≥ 65 -vuotiaat) potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yhtään ≥ 65 -vuotiasta potilasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Delamanidilla tai sen metaboliiteilla on kyky vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumkanavia. Koirilla todettiin vaahtomaisia makrofageja eri elinten imukudoksissa toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa. Löydöksen osoitettiin olevan osaksi palautuva. Tämän löydöksen klininen 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. Rotilla tehdyissä juveniilitoksisuustutkimuksissa kaikki delamanidihoitoon liittyvät löydökset olivat vastaavanlaisia kuin täysikasvuisilla eläimillä havaitut löydökset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosiftalaatti
Povidoni (K-25)
All-*rac*- α -tokoferoli

Mannitoli
Krospovidoni
Sukraloosi
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Kirsikka-aromi micron OT-22685
Kalsiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus:
48 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/875/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. helmikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Delamanidin eri yhdistelmähoitojen kanssa käyttöä hyväksytyn käyttöaiheen mukaisesti sekä turvallisuutta koskevaa lisäarviointia varten myyntiluvan haltijan on toimitettava julkisesti saatavilla olevat tiedot tutkimuksesta endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB), joka on satunnaistettu, kontrolloitu, vaiheen 3 tutkimus monilääkeresistenttiä keuhkotuberkuloosia sairastavilla aikuisilla ja nuorilla, jonka toimeksiantaja on Médecins Sans Frontières, sekä analyysi sovitun tilastollisen analyysisuunnitelman perusteella, sekä julkisesti saatavilla olevat tulokset Wits Health Consortiumin toteuttamasta BEAT-TB-tutkimuksesta.	Vuoden 2026 kolmas neljännes

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/875/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Delyba 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaukset (Alu/Alu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
delamanidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

OTSUKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 25 mg dispergoituvat tabletit
delamanidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 25 mg delamanidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

48 dispergoituvaa 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

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/875/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Deltyba 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaukset (Alu/Alu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 25 mg dispergoituvat tabletit
delamanidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

OTSUKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit delamanidi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Deltyba-valmistetta
3. Miten Deltyba-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Deltyba-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Deltyba on ja mihin sitä käytetään

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

Se on otettava aina yhdessä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.

Deltyba-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisille, jotka painavat vähintään 10 kg.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Deltyba-valmistetta

Älä ota Deltyba-valmistetta

- jos olet allerginen delamanidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veresi albumiinitasot ovat erittäin alhaiset.
- jos otat lääkkeitä, jotka lisäävät voimakkaasti CYP450 3A4 -nimisen maksaentsyymin aktiivisuutta (esim. karbamatsepiini [epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn käytettävä lääke]).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Deltyba-valmistetta.

Lääkäri saattaa tarkastaa sydämesi sähköisen toiminnan EKG:n (sydänsähkökäyrän, sydämen sähköisen mittauksen) avulla, ennen kuin aloitat Deltyba-valmisteen ottamisen, ja hoidon aikana.

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

Kerro heti lääkärille, jos tämän lääkkeen ottamisen aikana:

- havaitset tuberkuloosin oireiden uusiutumista tai pahentumista (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Delyba ei sovellu lapsille, joiden kehonpaino on alle 10 kg, koska näistä potilaista ei ole riittävästi tietoa sopivien annosten määrittämiseksi.

Muut lääkevalmisteet ja Delyba

Kerro lääkärille:

- jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.
- jos otat sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokaiiniamidi, kinidiini, hydrokinidiini, sotaloli).
- jos otat psykoosien hoitoon käytettäviä lääkkeitä 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 mahavaivojen 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 opiaattiriippuvuuden hoitoon), 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

Delyba 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 raskaaksi tulemistasi. Lääkäri punnitsee saamasi hyödyt Delyba-valmisteen ottamisesta raskauden aikana vauvalle aiheutuvia riskejä vastaan.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Delyba-valmisteella odotetaan olevan kohtalainen vaikutus ajokykyysi ja koneidenkäyttökyyysi. Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa keskittymis- ja reaktiokykyysi, älä aja tai

käytä koneita.

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia.

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

3. Miten Deltyba-valmistetta otetaan

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

Lääkärin ohjeiden mukaan suositeltu annos on:

Aikuiset, nuoret ja lapset, joiden kehonpaino on vähintään 50 kg: kaksi 50 mg:n kalvopäällysteistä tablettiä kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin) 24 viikon ajan.

Lapset, joiden kehonpaino on enintään 30 kg ja alle 50 kg: yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa päivässä 24 viikon ajan.

Lapset, joiden kehonpaino on alle 30 kg: Ks. Deltyba 25 mg dispergoituvien tablettien pakkausseloste.

Lääkäri saattaa päättää määrätä sinulle 50 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidemmäksi ajaksi kuin 24 viikoksi.

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava aterian aikana tai heti aterian jälkeen. Niele tabletit veden kanssa.

Jos otat enemmän Deltyba-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Deltyba-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Mikäli seuraavan annoksen aika on jo lähellä, jätä unohtamasi annos väliin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Deltyba-valmisteen oton

ÄLÄ lopeta tablettien ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Lopettaminen liian aikaisin voi mahdollistaa sen, että bakteerit palautuvat ja tulevat vastustuskykyisiksi 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.

Deltyba-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä)** olivat seuraavat:

- ruokahalun heikkeneminen
- unen häiriintyminen, mukaan lukien painajaiset*

- huimaus
- pahoinvointi
- päänsärky
- mahan ärsytys (gastriitti)
- oksentelu.

*Tästä on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla.

Deltyba-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **yleisesti raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä henkilöstä)** olivat seuraavat:

- rintakipu
- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen (kilpirauhasen vajaatoiminta)
- sydämen rytmihäiriö, joka altistaa pyörtymiselle, huimaukselle ja sydämentykytykselle (sydänsähkökäyrän QT-ajan pidentyminen)
- masennus
- ahdistuksen tunne (ahdistuneisuus)
- aistiharhat (olemattomien asioiden näkeminen, kuuleminen tai tunteminen)*
- sydämen rytmihäiriö (ensimmäisten asteen eteis-kammiokatkos)
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- epäsäännöllinen sydämensyke (kammiolisälyönnit)
- lihasheikkous
- lihaskouristukset
- tunnottomuus, tuntoaistin heikentyminen käsissä ja/tai jaloissa (hypoestesias)
- sydämentykytys
- veren kortisolipitoisuuden nousu
- vapina (usein käsissä)
- psykoosin merkit: todellisuudentajun heikentyminen, kuten olemattomien äänten kuuleminen tai olemattomien asioiden näkeminen
- kurkun ärsytys.

*Tästä on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla.

Deltyba-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **melko harvoin raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä)** olivat seuraavat:

- tarmottomuus (letargia).

Muita Deltyba-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- paradoksaaliset lääkeainereaktiot (tuberkuloosin oireiden uusiutuminen tai uusien oireiden ilmaantuminen sen jälkeen, kun oireet ovat aluksi lievittyneet hoidon aikana).

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. Deltyba-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja keltaisia.

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

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

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

LV

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

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel. +40 37 1530 850

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Deltyba 25 mg dispergoituvat tabletit delamanidi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Deltyba-valmistetta
3. Miten Deltyba-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Deltyba-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Deltyba on ja mihin sitä käytetään

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

Se on otettava aina yhdessä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.

Deltyba-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisille, jotka painavat vähintään 10 kg.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Deltyba-valmistetta

Älä ota Deltyba-valmistetta

- jos olet allerginen delamanidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veresi albumiinitasot ovat erittäin alhaiset.
- jos otat lääkkeitä, jotka lisäävät voimakkaasti CYP450 3A4 -nimisen maksaentsyymin aktiivisuutta (esim. karbamatsepiini [epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten ehkäisyyn käytettävä lääke]).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Deltyba-valmistetta.

Lääkäri saattaa tarkastaa sydämesi sähköisen toiminnan EKG:n (sydänsähkökäyrän, sydämen sähköisen mittauksen) avulla, ennen kuin aloitat Deltyba-valmisteen ottamisen, ja hoidon aikana.

Lääkäri 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 vaikea munuaissairaus.

Kerro heti lääkärille, jos tämän lääkkeen ottamisen aikana:

- havaitset tuberkuloosin oireiden uusiutumista tai pahentumista (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Delyba ei sovellu lapsille, joiden kehonpaino on alle 10 kg, koska näistä potilaista ei ole riittävästi tietoa sopivien annosten määrittämiseksi.

Muut lääkevalmisteet ja Delyba

Kerro lääkärille:

- jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.
- jos otat sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokaiiniamidi, kinidiini, hydrokinidiini, sotaloli).
- jos otat psykoosien hoitoon käytettäviä lääkkeitä 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 mahavaivojen hoitoon), droperidoli (käytetään oksentelun ja migreenin hoitoon), domperidoni (käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon), difemaniili (käytetään mahavaivojen tai liiallisen hikoilun hoitoon), probukoli (alentaa kolesterolin määrää verenkierrässä), levometadyyli tai metadoni (käytetään opiaattiriippuvuuden hoitoon), 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

Delyba 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 raskaaksi tulemistä. Lääkäri punnitsee saamasi hyödyt Delyba-valmisteesta ottamisesta raskauden aikana vauvalle aiheutuvia riskejä vastaan.

Ei tiedetä, erittyykö delamanidi äidinmaitoon ihmisillä. Imettämistä Delyba-hoidon aikana ei suositella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Delyba-valmisteella odotetaan olevan kohtalainen vaikutus ajokykyysi ja koneidenkäyttökyyysi. Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa keskittymis- ja reaktiokykyysi, älä aja tai

käytä koneita.

3. Miten Delyba-valmistetta otetaan

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

Lääkärin ohjeiden mukaan suositeltu annos on:

Lapset, joiden kehonpaino on vähintään 20 kg ja alle 30 kg: kaksi 25 mg:n dispergoituvaa tablettia aamuisin ja yksi 25 mg:n dispergoituva tabletti iltaisin 24 viikon ajan.

Lapset, joiden kehonpaino on vähintään 10 kg ja alle 20 kg: yksi 25 mg:n dispergoituva tabletti aamuisin ja yksi 25 mg:n dispergoituva tabletti iltaisin 24 viikon ajan.

Lapset, joiden kehonpaino on vähintään 30 kg: Ks. Delyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien pakkausseloste.

Dispergoituvat tabletit on otettava aterian aikana tai heti aterian jälkeen.

Aseta 25 mg:n dispergoituva tabletti (dispergoituvat tabletit) lasiin tai mukiin. Kaada lasiin tai mukiin 10–15 ml (noin 1 ruokalusikallinen) vettä jokaista 25 mg:n dispergoituvaa tablettia kohden. Odota, kunnes dispergoituva tabletti on liennut (dispergoituvat tabletit ovat lienneet) kokonaan (noin 30 sekuntia), ja pyöritä sen jälkeen lasia tai mukia kevyesti, jotta suspensiosta tulee tasaista. Nauti tuloksena syntyvä valkeahko suspensio heti. Lisää tämän jälkeen lasiin tai mukiin toiset 10–15 ml (noin 1 ruokalusikallinen) vettä 25 mg:n dispergoituvaa tablettia kohden. Pyöritä lasia tai mukia kevyesti, jotta astiaan mahdollisesti jäänyt suspensio liukenee, ja nauti tuloksena syntyvä suspensio jälleen heti.

Jos otat enemmän Delyba-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja, kuin sinulle on määrätty, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai paikalliseen sairaalaan.

Muista ottaa pakkaus mukaasi, jotta on selvää, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Delyba-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Mikäli seuraavan annoksen aika on jo lähellä, jätä unohtamasi annos väliin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Delyba-valmisteen oton

ÄLÄ lopeta tablettien ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Lopettaminen liian aikaisin voi mahdollistaa sen, että bakteerit palautuvat ja tulevat vastustuskykyisiksi 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.

Delyba-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä)** olivat seuraavat:

- ruokahalun heikkeneminen

- unen häiriintyminen, mukaan lukien painajaiset*
- huimaus
- pahoinvointi
- päänsärky
- mahan ärsytys (gastriitti)
- oksentelu.

*Tästä on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla.

Deltyba-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **yleisesti raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä henkilöstä)** olivat seuraavat:

- rintakipu
- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen (kilpirauhasen vajaatoiminta)
- sydämen rytmihäiriö, joka altistaa pyörtymiselle, huimaukselle ja sydämentykytykselle (sydänsähkökäyrän QT-ajan pidentyminen)
- masennus
- ahdistuneisuuden tunne (ahdistuneisuus)
- aistiharhat (olemattomien asioiden näkeminen, kuuleminen tai tunteminen)*
- sydämen rytmihäiriö (ensimmäisten asteen eteis-kammiokatkos)
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- epäsäännöllinen sydämensyke (kammiolisälyönnit)
- lihasheikkous
- lihaskouristukset
- tunnottomuus, tuntoaistin heikentyminen käsissä ja/tai jaloissa (hypoestesia)
- sydämentykytys
- veren kortisolipitoisuuden nousu
- vapina (usein käsissä)
- psykoosin merkit: todellisuudentajun heikentyminen, kuten olemattomien äänten kuuleminen tai olemattomien asioiden näkeminen
- kurkun ärsytys.

*Tästä on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla.

Deltyba-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa **melko harvoin raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä)** olivat seuraavat:

- tarmottomuus (letargia).

Muita Deltyba-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- paradoksaaliset lääkeainereaktiot (tuberkuloosin oireiden uusiutuminen tai uusien oireiden ilmaantuminen sen jälkeen, kun oireet ovat aluksi lievittyneet hoidon aikana).

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. Deltyba-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Delyba 25 mg dispergoituvat tabletit sisältävät

- Yksi dispergoituva tabletti sisältää 25 mg vaikuttavaa ainetta delamanidia.
- Muut aineet ovat hypromelloosiftalaatti, povidoni (K-25), all-rac- α - tokoferoli, mannitoli, krospovidoni, sukraloosi, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, kirsikka-aromi micron OT-22685, kalsiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Delyba 25 mg dispergoituvat tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia tai luonnonvalkoisia.

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

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

Valmistaja:

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

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

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

LV

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

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel. +40 37 1530 850

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.